BADAN POM

PEDOMAN

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Ped-05/CPOB/2018

Badan Pengawas Obat dan Makanan
National Agency of Drug and Food Control

Republik Indonesia
Republic of Indonesia
2018

PEDOMAN
CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK
GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Ped-05/CPOB/2018

Direktorat Pengawasan Produksi
Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia

Directorate of Control of Production
of Drug, Narcotic, Psychotropic, and Precursor
National Agency of Drug and Food Control
Republic of Indonesia

2018

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

Penulis:
Direktorat Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan

ISBN: 978-602-53498-0-5

Editor:
Direktorat Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan

Penyunting:
Direktorat Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan

Desain sampul dan Tata letak:
Direktorat Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan

Penerbit:
Direktorat Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor
Badan Pengawas Obat dan Makanan

Redaksi :
Jl. Percetakan Negara No.23, Jakarta Pusat
Tel +62214247496 / +622142883309 ext.1352
Email : ditwasprod@pom.go.id

Cetakan pertama, November 2018

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN 2018

TENTANG
PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan obat dan bahan obat;

b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik;

Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/ MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 721) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 16 Tahun 2013 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 442);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 26 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1745);

4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2018 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 784);

MEMUTUSKAN:

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

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

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

2. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.

3. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia.

4. Bahan Obat adalah bahan baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan obat dengan standar dan mutu sebagai bahan baku farmasi.

5. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi atau sarana telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat Obat dan/atau Bahan Obat.

6. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II

CPOB

Pasal 2

(1) Pedoman CPOB wajib menjadi acuan bagi industri farmasi dan sarana yang melakukan kegiatan pembuatan Obat dan Bahan Obat.

(2) Pedoman CPOB meliputi:

a. sistem mutu industri farmasi;
b. personalia;
c. bangunan-fasilitas;
d. peralatan;
e. produksi;
f. cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik;
g. pengawasan mutu;
h. inspeksi diri;
i. keluhan dan penarikan produk;
j. dokumentasi;
k. kegiatan alih daya;
l. kualifikasi dan validasi;
m. pembuatan produk steril;
n. pembuatan bahan dan produk biologi untuk penggunaan manusia;
o. pembuatan gas medisinal;
p. pembuatan inhalasi dosis terukur bertekanan;
q. pembuatan produk darah;
r. pembuatan obat uji klinik;
s. system komputerisasi;
t. cara pembuatan bahan baku aktif obat yang baik;
u. pembuatan radiofarmaka;
v. penggunaan radiasi pengion dalam pembuatan obat;
w. sampel pembanding dan sampel pertinggal;
x. pelulusan *real time* dan pelulusan parametris; dan
y. manajemen risiko mutu.

(3) Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

(4) Industri farmasi dan sarana yang tidak mengikuti acuan Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenai sanksi administratif sebagai berikut:

a. peringatan;

b. peringatan keras;

c. penghentian sementara kegiatan;

d. pembekuan Sertifikat CPOB;

e. pencabutan Sertifikat CPOB; dan/atau

f. rekomendasi pencabutan izin industri farmasi.

(5) Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 3

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

a. lembaga yang melakukan proses pembuatan sediaan radiofarmaka dan telah mendapat pertimbangan dari lembaga yang berwenang di bidang pengawasan tenaga nuklir; dan/atau

b. instalasi farmasi rumah sakit yang melakukan proses pembuatan obat untuk keperluan pelaksanaan pelayanan kesehatan di rumah sakit yang bersangkutan.

Pasal 4

(1) Penerapan pedoman CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dibuktikan dengan sertifikat CPOB.

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

BAB III

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 5

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 122) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018 tentang Perubahan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 985) dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta

pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas rahmat dan karuniaNya Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) ini dapat diselesaikan dan diterbitkan.

Pedoman ini merupakan pemutakhiran terhadap Pedoman CPOB sebagaimana telah diatur dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik Tahun 2012 yang telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018.

Pemutakhiran aspek CPOB dilakukan terhadap beberapa bab juga terhadap beberapa aneks, sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan tehnologi di bidang farmasi. Adapun aspek yang dimutakhirkan terdapat pada Bab Sistem Mutu Industri Farmasi, Personalia, Bangunan dan Fasilitas, Produksi, Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, Pengawasan Mutu, Keluhan dan Penarikan Produk, Dokumentasi, Kegiatan Alih Daya, Kualifikasi dan Validasi, serta Aneks Pembuatan Gas Medisinal, Sistem Komputerisasi, Pembuatan Obat Uji Klinik, Uji Pelulusan *Real Time* dan Pelulusan Parametris. Pada Pedoman ini juga terdapat penjabaran mengenai Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Obat yang Baik yang sebelumnya merupakan buku terpisah dari Pedoman CPOB Tahun 2012. Tidak terdapat perubahan pada pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Obat yang Baik. Dengan demikian Pedoman CPOB Tahun 2018 terdiri dari 12 (dua belas) Bab dan 13 (tiga belas) Aneks.

Sebagai referensi dalam penyusunan Pedoman CPOB Tahun 2018 adalah PIC/s GMP Guideline PE 009-14, July 2018, dan WHO Technical Report Series (TRS) 961/ 2011 Annex 9, TRS 981/ 2012 Annex 2, TRS 992/ 2014 Annex 3 & 5, TRS 996/ 2015 Annex 5, TRS 999/ 2016 Annex 2.

PREFACE

All praise to God the Almighty, for without God's mercy and grace, this 2018 Edition of Good Manufacturing Practice (GMP) Guideline would not be completed and published.

This guideline is an update for the previous GMP Guideline regulated by the Decree of the Head of Badan POM Number HK.03.1.33.12.12.8195 year 2012 regarding the Implementation of 2012 Edition of Good Manufacturing Practice Guideline which was amended by Decree of the Head of Badan POM Number 13 Year 2018.

With consider to the development of technology, concept, and the needs in the pharmacutical fields, the 2018 Edition of GMP Guideline adopts the updates on the GMP principles for several chapters and annexes. The updated principles are available for chapter Pharmaceutical Quality System, Personnel, Premises, Production, Good Storage and Dispatch Practices, Quality Control, Complaint and Product Recalls, Documentation, Outsourced Activities, Qualification and Validation, and also for Annexes for Manufacture of Medicinal Gases, Manufacture of Investigational Medicinal Products, Computerised Systems, Real Time Release Testing and Parametric Release. Furthermore, this guideline also covers GMP for Active Pharmaceutical Ingredient which were previously available in a separate book from the 2012 Edition of GMP Guideline. There are no update on the GMP for Active Pharmaceutical Ingredients. Therefore, the 2018 Edition of GMP Guideline consists of 12 (twelve) Chapters and supplemented by 13 (thirteen) Annexes.

The main references used for the development of this 2018 Edition of GMP Guideline are PIC/s GMP Guideline PE 009-14 (July 2018), WHO Technical Report Series (TRS) 961/ 2011 Annex 9, WHO TRS 981/ 2012 Annex 2, WHO TRS 992/ 2014 Annex 3 & 5, WHO TRS 996/ 2015 Annex 5, and WHO TRS 999/ 2016 Annex 2.

Pedoman ini wajib diterapkan oleh industri farmasi dan sarana yang membuat obat dan/ atau bahan obat dalam rangka melindungi masyarakat dari obat yang tidak memenuhi persyaratan. Selain itu, penerapan yang dilakukan secara konsisten akan mendorong seluruh pihak yang berperan dalam pembuatan obat dan/ atau bahan obat, dapat meningkatkan daya saing karena mampu menjaga mutu produk yang dibuat.

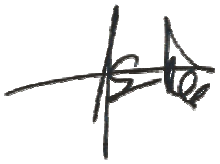
Pharmaceutical industries as well as the other facilities shall implement this GMP Guideline as a minimum requirement in every steps of the manufacturing of medicinal products or pharmaceutical ingredients in order to protect the public against the risk of substandard medicines. Furthermore, the consistent implementation of the GMP Guideline will undoubtedly increase the competitiveness as the quality of the products will always meet the minimum requirements.

Akhir kata, kami mengucapkan penghargaan dan terima kasih kepada semua pihak, khususnya kepada Tim Revisi Pedoman CPOB, yang telah mendukung dan berperan dalam penyusunan dan penerbitan Pedoman CPOB ini.

Finally, we would like to express our highest appreciation and gratitude to all parties, particularly to the revision team of GMP Guideline, for the generous support and contribution on this project.

Kepala Badan POM,

The Head of Badan POM,



Dr. Ir. Penny K. Lukito, MCP
NIP. 19631109 199003 2 001

TIM REVISI PEDOMAN CPOB

Pengarah:
1. Kepala Badan POM RI
2. Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

GMP GUIDELINES REVISION TEAM

Advisor:
1. Head of Badan POM RI
2. Deputy of Drugs, Narcotics, Psychotropics, Precursors and Addictive Substance Control

Ketua
Chairman

Dra. Rita Endang, Apt., M. Kes

Anggota:
Members
1. Azizah Munaya, S.Farm.
2. Bayu Wibisono, S.Si.
3. Berni Somalinggi, Dra.
4. Ega Febriani, Dra.
5. I Gusti Ngurah Bagus Kusuma Dewa, S.Si., MPPM
6. Mudi Yunita Bukit, Dra.
7. Nani Handayani, S.Si.
8. Rumondang Simanjuntak, Dra.
9. Togi Junice Hutadjulu, Dra., MHA.
10. Vemy Primastuti, S.Si.
11. Wiwin Wisma Prihatin, S.Si.

Tim Editor:
Editor Team
1. Anandayu Nurfachtiyani, S.Farm.
2. Ayesha Putri Firdausya, S.Farm.
3. Fajar Rakhmatulloh, S.Farm.
4. Fitriani, S.Si., M.Si.
5. Kartika Febriani, S.Farm.
6. Lutfia Nurhalim, S.Farm.
7. Marlina Napitupulu, S.Farm.
8. Ni Nyoman Ayu Widia Gayatri, S.Farm.
9. Ratna Widyayanti, S.Farm.
10. Sitta Fiakhsani Taqwim, S.Farm.
11. Tyas Pawestrisiwi, S.Farm.

Tenaga Ahli Bidang Regulasi:
Regulatory Experts
1. A. Retno Tyas Utami, Dra., M. Epid.
2. Retno Utami, Dra.

Tenaga Ahli Bidang CPOB:
GMP Experts
1. Amin Sjaugi. Drs.
2. Herny Prasetya, Dra.
3. H. Husni Azhar, Drs. MBA.
4. Leiman Sutanto, DR.
5. M. Sumarno, Drs.
6. Ratna Sosialin, Dra.
7. Rudy FB Mantik., Drs.
8. Sis Mardini, Dra.
9. Sri Sayekti S, Dra.
10. Uluan Sitorus, Dr.
11. Widiastuti Adiputra, Dra.

D A F T A R I S I

	Halaman
PENGANTAR	**i**
TIM REVISI PEDOMAN CPOB	**iii**
DAFTAR ISI	**iv**
PENDAHULUAN	**1**
Prinsip	1
Umum	1
Riwayat Perubahan	3
BAB 1 – SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI	**5**
Prinsip	5
Sistem Mutu Industri Farmasi	6
Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)	10
Pengawasan Mutu	12
Pengkajian Mutu Produk	13
Manajemen Risiko Mutu	14
BAB 2 – PERSONALIA	**16**
Prinsip	16
Umum	16
Personel Kunci	17
Pelatihan	20
Higiene Perorangan	21
Konsultan	23
BAB 3 – BANGUNAN-FASILITAS	**24**
Prinsip	24
Umum	24
Area Penimbangan	26
Area Produksi	26
Area Penyimpanan	30
Area Pengawasan Mutu	32
Sarana Pendukung	32
Pembersihan dan Sanitasi Bangunan-Fasilitas	33
BAB 4 – PERALATAN	**35**
Prinsip	35
Desain dan Konstruksi	35
Pemasangan dan Penempatan	37
Pembersihan dan Sanitasi Peralatan	37
Pemeliharaan	39
BAB 5 – P R O D U K S I	**41**
Prinsip	41
Umum	41
Bahan Awal	43

TABLE OF CONTENT

	Page
P R E F A C E	**i**
GMP GUIDELINE REVISION TEAM	**iii**
TABLE OF CONTENT	**iv**
INTRODUCTION	**1**
Principle	1
General	1
Revision History	3
CHAPTER 1 – PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM	**5**
Principle	5
Pharmaceutical Quality System	6
Good Manufacturing Practices for Medicinal Products	10
Quality Control	12
Product Quality Review	13
Quality Risk Management	14
CHAPTER 2 – PERSONNEL	**16**
Principle	16
General	16
Key Personnel	17
Training	20
Personnel Hygiene	21
Consultans	23
CHAPTER 3 – PREMISES	**24**
Principle	24
General	24
Weighing Areas	26
Production Areas	26
Storage Areas	30
Quality Control Areas	32
Ancillary Areas	32
Premises Cleaning and Sanitation	33
CHAPTER 4 – EQUIPMENT	**35**
Principle	35
Design and Construction	35
Installation and Location	37
Equipment Cleaning and Sanitation	37
Maintenance	39
CHAPTER 5 – PRODUCTION	**41**
Principle	41
General	41
Starting Materials	43

Validasi 50
Pencegahan Kontaminasi Silang 51
Sistem Penomoran Bets/Lot..... 55
Penimbangan-Penyerahan..... 56
Pengembalian 57
Operasi Pengolahan – Produk Antara dan Produk Ruahan..... 58
Bahan dan Produk Kering 59
Pencampuran dan Granulasi..... 60
Pencetakan Tablet..... 61
Penyalutan 62
Pengisian Kapsul Keras 62
Penandaan Tablet Salut dan Kapsul 62
Produk Cair, Krim dan Salep (nonsteril) 63
Bahan Pengemas..... 65
Kegiatan Pengemasan..... 65
Prakodifikasi Bahan Pengemas 67
Praktik Pengemasan 67
Penyelesaian Kegiatan Pengemasan 72
Pengawasan Selama-Proses..... 73
Bahan dan Produk yang Ditolak, Dipulihkan dan Dikembalikan..... 74
Produk Kembalian 75
Dokumentasi 76
Karantina dan Penyerahan Produk Jadi 77
Catatan Pengendalian Pengiriman Obat 78
Penyimpanan Bahan Awal, Bahan Pengemas, Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi..... 79
Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas..... 80
Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi 81
Keterbatasan Pasokan Produk Akibat Kendala Proses Pembuatan..... 82

BAB 6 – CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK..... 83
Prinsip 83
Umum 83
Personalia 84
Organisasi dan Manajemen 84
Manajemen Mutu 85
Bangunan- Fasilitas Penyimpanan..... 85

Validation..... 50
Prevention of Cross-Contamination in Production 51
Batch and Lot Numbering System 55
Dispensing..... 56
Returns..... 57
Processing Operation - Intermediates and Bulk Products 58
Dry Materials and Products 59
Mixing and Granulating..... 60
Tablet Compression..... 61
Coating 62
Hard Capsule Filling..... 62
Coated Tablet and Capsule Printing..... 62
Liquids, Creams, and Ointments (non-sterile) 63
Packaging Materials 65
Packaging Operations 65
Pre-coding of Components 67
Packaging Practices 67
Completion of the Packaging Operations 72
In-Process Control..... 73
Rejected, Recovered and Returned Materials and Products..... 74
Returned Products..... 75
Documentation..... 77
Finished Product Quarantine and Delivery to Finished Stock 77
Control Record for Shipment of Medicinal Products 78
Storage of Starting Materials, Packaging Materials, Intermediates, Bulk Products and Finished Product..... 79
Storage of Starting Materials and Packaging Materials..... 80
Storage of Intermediate, Bulk and Finished Products 81
Product Shortage due to Manufacturing Constraints 82

CHAPTER 6 – GOOD STORAGE AND DISPATCH PRACTICES 83
Principle..... 83
General..... 83
Personnel 84
Organization and Management 84
Quality Management 85
Premises,Warehousing and Storage.. 85

Area Penyimpanan 85
Rotasi dan Pengendalian Stok 86
Penerimaan 86
Kondisi Penyimpanan dan Transportasi 86
Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi 86
Kendaraan dan Perlengkapan 87
Wadah Pengiriman dan Pelabelan 88
Pengiriman 89
Dokumentasi 90
Keluhan 91
Kegiatan Kontrak 91

BAB 7 – PENGAWASAN MUTU 92
Prinsip 92
Umum 92
Cara Berlaboratorium Pengawasan Mutu Yang Baik 93
Dokumentasi 94
Pengambilan Sampel 95
Personalia 96
Bahan Awal 96
Bahan Pengemas 97
Kegiatan Pengambilan Sampel 97
Pengujian 99
Persyaratan Pengujian 101
Bahan Awal dan Bahan Pengemas 101
Produk Jadi 102
Pemantauan Lingkungan 102
Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan 102
Pengolahan Ulang 103
Program Stabilitas Pascapemasaran . 103
Transfer Metode Analisis 106

BAB 8 – INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK 108
Prinsip 108
Audit Mutu 110
Audit dan Persetujuan Pemasok 110

BAB 9 – KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK 111
Prinsip 111
Personel dan Pengelolaan 112
Prosedur Penanganan dan Investigasi Keluhan termasuk Cacat Mutu yang Mungkin Terjadi 113

Storage Areas 85
Stock Rotation and Control 86
Receipt 86
Storage Condition and Transportation 86
Monitoring of Storage and Transportation Conditions 86
Vehicle and Equipment 87
Shipment Containers and Container Labelling 88
Dispatch 89
Documentation 90
Complaint 91
Contract Activities 91

CHAPTER 7– QUALITY CONTROL 92
Principle 92
General 92
Good Quality Control Laboratory Practices 93
Documentation 94
Sampling 95
Personnel 96
Starting Materials 96
Packaging Materials 97
Sampling Operations 97
Testing 99
Test Requirements 101
Starting and Packaging Materials 101
Finished Products 102
Environment Monitoring 102
Retesting of Approved Materials 102
Reprocessing 103
On-going Stability Programme 103
Technical Transfer of Testing Methods 106

CHAPTER 8 – SELF INSPECTION, QUALITY AUDITS AND SUPPLIER'S AUDIT & APPROVAL 108
Principle 108
Quality Audit 110
Supplier's Audit and Approval 110

CHAPTER 9 – COMPLAINT AND PRODUCT RECALLS ... 111
Principle 111
Personnel and Organisation 112
Procedures for Handling and Investigating Complaints Including Possible Quality Defects 113

Investigasi dan Pengambilan Keputusan 115
Analisis Akar Masalah Dan Tindakan Perbaikan Dan Pencegahan 116
Penarikan Produk dan Kemungkinan Tindakan Pengurangan-Risiko Lain ... 117

BAB 10 – DOKUMENTASI..... 121
Prinsip 121
Dokumentasi CPOB yang Diperlukan (berdasarkan jenis) 122
Pembuatan dan Pengendalian Dokumen..... 123
Cara Dokumentasi yang Baik..... 124
Penyimpanan Dokumen..... 125
Spesifikasi 126
Spesifikasi untuk Bahan Awal dan Bahan Pengemas..... 126
Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan 127
Spesifikasi Produk Jadi 127
Dokumen Produksi Induk 127
Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan Induk 128
Prosedur Pengemasan Induk..... 129
Catatan Pengolahan Bets 130
Catatan Pengemasan Bets 131
Prosedur dan Catatan 132
Penerimaan..... 132
Pengambilan Sampel 132
Pengujian 133
Prosedur Pembersihan dan Sanitasi 133
Lain-lain..... 134

BAB 11 – KEGIATAN ALIH DAYA..... 136

Prinsip 136
Umum 136
Pemberi Kontrak 137
Penerima Kontrak 138
Kontrak..... 139

BAB 12 – KUALIFIKASI DAN VALIDASI..... 141
Prinsip 141
Umum 141
Pengorganisasian dan Perencanaan Kualifikasi dan Validasi 142
Dokumentasi, termasuk RIV..... 143
Tahap Kualifikasi untuk Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem 145

Investigating and Decision-Making 115

Root Cause Analysis and Corrective and Preventative Actions 116
Product Recalls and Other Potential Risk-Reducing Actions 117

CHAPTER 10 – DOCUMENTATION 121
Principle 121
Required GMP Documentation (by type) ……122
Generation and Control of Document 123

Good Documentation Practices 124
Retention of Documents 125
Spesifications 126
Spesifications for Starting and Packaging Materials 126
Spesifications for Intermediates and Bulk Products 127
Specification for Finished Products ...127
Master Production Document.....127
Manufacturing Formula and Processing Instructions 128
Packaging Instructions 129
Batch Processing Record.....130
Batch Packaging Record.....131
Procedures and Records 132
Receipt 132
Sampling 132
Testing 133
Cleaning and Sanitation Procedures.....133
Other 134

CHAPTER 10 – OUTSOURCED ACTIVITIES 136
Principle.....136
General.....136
The Contract Giver 137
The Contract Acceptor.....138
The Contract.....139

CHAPTER 12 – QUALIFICATION AND VALIDATION…… 141
Principle.....141
Planning For Validation 141
Organising and Planning for Qualification and Validation 142
Documentation, Including VMP 143
Qualification Stages for Equipment, Facilities, Utilities and Systems 145

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) 145
Kualifikasi Desain (KD) 146
Factory Acceptance Testing (FAT)/ Site Acceptance Testing (SAT) 146
Kualifikasi Instalasi (KI) 146
Kualifikasi Operasional (KO) 147
Kualifikasi Kinerja (KK) 147
Kualifikasi Ulang 148
Validasi Proses 148
Umum 148
Validasi Konkuren 152
Validasi Proses Tradisional 152
Verifikasi Proses Kontinu 154
Pendekatan Hibrida 155
Verifikasi Proses *On-Going* Selama Siklus Hidup Produk 155
Verifikasi Transportasi 156
Validasi Pengemasan 157
Kualifikasi Sarana Penunjang 157
Validasi Metode Analisis 158
Validasi Pembersihan 158
Pengendalian Perubahan 161

User Requirements Specification (URS) 145
Design Qualification 146
Factory Acceptance Testing (FAT)/ Site Acceptance Testing (SAT) 146
Installation Qualification 146
Operational Qualification 147
Performance Qualification 147
Re-Qualification 148
Process Validation 148
General 148
Concurrent Validation 152
Traditional Process Validation 152
Continuous Process Verification 154
Hybrid Approach 155
On-going Process Verification during Lifecycle 155
Verification of Transportation 156
Validation of Packaging 157
Qualification of Utilities 157
Validation of Test Methods 158
Cleaning Validation 158
Change Control 161

ANEKS

ANEKS 1 – PEMBUATAN PRODUK STERIL 164

Prinsip 164
Umum 164
Klasifikasi Ruang Bersih dan Sarana Udara Bersih 166
Pemantauan Ruang Bersih dan Sarana Udara Bersih 167
Teknologi Isolator 171
Teknologi Peniupan/Pengisian/ Penyegelan 172
Produk yang Disterilisasi Akhir 173
Pembuatan Secara Aseptis 174
Personalia 175
Bangunan-Fasilitas 178
Peralatan 181
Sanitasi 182
Air 183
Pengolahan 184
Sterilisasi 188
- Sterilisasi Akhir 189
- Sterilisasi Cara Panas 190
- Sterilisasi Cara Panas Basah 190
- Sterilisasi Cara Panas kering 191
- Sterilisasi Cara Radiasi 192
- Sterilisasi Dengan Etilen Oksida 193

Filtrasi Produk yang Tidak Dapat Disterilkan Dalam Wadah Akhirnya 194
Indikator Biologis dan Kimiawi 196
Penyelesaian Produk Steril 196
Pengawasan Mutu 198

ANEKS 2 – PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGI UNTUK PENGGUNAAN MANUSIA 200

Ruang Lingkup 200
Prinsip 205
Bagian A. Pedoman Umum 206
- Manajemen Risiko Mutu (MRM) 206
- Personel 207
- Bangunan-Fasilitas dan Peralatan 208
- Hewan 213
- Dokumentasi 215
- Produksi 216
- Bahan Awal 216
- Sistem Lot Benih dan Bank Sel 220
- Prinsip Kerja 223

ANNEXES

ANNEX 1 – MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS 164

Principle 164
General 164
Clean Room and Clean Air Device Classification 166
Clean Room and Clean Air Device Monitoring 167
Isolator Technology 171
Blow/Fill/Seal Technology 172
Terminally Sterilized Products 173
Aseptic Preparation 174
Personnel 175
Premises 178
Equipment 181
Sanitation 182
Water 183
Processing 184
Sterilization 188
- Terminal Sterilization 189
- Sterilization by Heat 190
- Sterilization by Moist Heat 190
- Sterilization by Dry Heat 191
- Sterilization by Radiation 192
- Sterilization with Ethylen Oxide 193

Filtration of Medicinal Products which cannot be Sterilized in their Final Container 194
Biological and Chemical Indicators 196
Finishing of Sterile Products 196
Quality Control 198

ANNEX 2 – MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE 200

Scope 200
Principle 205
Part A. General Guidance 206
- Quality Risk Management (QRM) 206
- Personnel 207
- Premise and Equipment 208
- Animals 213
- Documentation 215
- Production 216
- Starting Materials 216
- Seed Lot and Cell Bank System 220
- Operating Principles 223

Pengawasan Mutu 226
Bagian B. Pedoman Spesifik untuk Produk Tertentu 228
B1. Produk Berasal dari Hewan 228
B2. Produk Alergen 230
B3. Produk Imunosera Hewan..... 231
B4. Vaksin 231
B5. Produk Rekombinan 232
B6. Produk Antibodi Monoklonal 232
B7. Produk Hewan Transgenik..... 233
B8. Produk Tanaman Transgenik.... 234
B9. Produk Terapi Gen..... 235
B10. Produk Terapi Berbasis Sel Manusia dan Rekayasa Jaringan Manusia 239
Glosarium Untuk Aneks 2..... 240

ANEKS 3 – PEMBUATAN GAS MEDISINAL 247
Prinsip 247
Pembuatan Gas Sebagai Bahan Baku Aktif..... 248
Pembuatan Gas Medisinal..... 249
Personalia 249
Bangunan-Fasilitas dan Peralatan..... 250
Bangunan-Fasilitas..... 250
Peralatan 251
Dokumentasi 252
Produksi 254
Transfer dan Pengiriman Gas Kriogenik dan Gas Cair 254
Pengisian dan Pelabelan tabung dan tangki kriogenik mobil 255
Pengawasan Mutu 259
Pengiriman Gas Kemasan 261
Glosarium..... 261

ANEKS 4 – PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BER-TEKANAN (AEROSOL) 265
Prinsip 265
Bangunan-Fasilitas dan Peralatan..... 265
Produksi dan Pengawasan Mutu..... 266

ANEKS 5 – PEMBUATAN PRODUK DARI DARAH ATAU PLASMA MANUSIA 268
Prinsip 268

Quality Control 226
Part B. Specific Guidance on Selected Product Types 228
B1. Animal Sourced Products 228
B2. Allergen Products 230
B3. Animal Immunosera Products .. 231
B4. Vaccines 231
B5. Recombinant Products 232
B6. Monoclonal Antibody Products . 232
B7. Transgenic Animal Products 233
B8. Transgenic Plant Products 234
B9. Gene Therapy Products 235
B9. Human Cell Based Therapy Products and Tissue Engineered Products 239
Glossary to Annex 2 240

ANNEX 3 – MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES 247
Principle 247
Manufacture of Active Substance Gases 248
Manufacture of Medicinal Gasesl 249
Personnel 249

Premises and Equipment 250
Premises 250
Equipment..... 251
Documentation 252
Production 254
Transfers and Deliveries of Cryogenic and Liquified Gas..... 254
Filling and Labeling of Cylinders and Mobile Cryogenic Vessels..... 255
Quality Control 259
Transportation of Packaged Gases 261
Glossary 261

ANNEX 4 – MANUFACTURE OF PRESSURIZED METERED DOSE INHALER (AEROSOL) 265
Principle 265

Premises and Equipment 265
Production and Quality Control 266

ANNEX 5 – MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA 268
Principle 268

Manajemen Mutu 269
Personalia dan Pelatihan 269
Pengambilan Darah dan Plasma..... 271
Uji Screening untuk Screening Penanda Infeksi 272
Ketertelusuran dan Tindakan Pasca Pengambilan 273
Bangunan-Fasilitas 274
Area Penerimaan dan Penyimpanan barang 274
Area Pembuatan..... 274
Peralatan..... 275
Sanitasi dan Higiene 277
Higiene Perorangan..... 277
Sanitasi Bangunan-Fasilitas 277
Pembersihan dan Sanitasi Peralatan 278
Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi..... 278
Produksi 279
Penyediaan Komponen 279
Pengolahan 279
Pelabelan 279
Pelulusan Produk 280
Penyimpanan dan Pengiriman 280
Pengawasan Mutu 282
Pengawasan Mutu Darah dan Plasma 282
Praktik Pengawasan Mutu 285
Pemantauan Mutu 285
Pemantauan Pencemaran Mikroba..... 286
Pengendalian Bahan 286
Pemasok dan Subkontraktor 287
Bahan Dalam-Proses 288
Sampel Pertinggal 288
Bahan Nonkonform..... 288
Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak.. 289
Bahan/Alat Bantu dan Pereaksi.... 289
Spesifikasi Produk..... 290
Inspeksi Diri..... 290
Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian..... 290
Dokumentasi 291
Prosedur Tetap..... 291
Catatan..... 292
Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan 294
Catatan Reaksi Merugikan 294

Quality Management..... 269
Personnel and Training..... 269
Blood and Plasma Collection 271
Screening Tests for Infectious Screening Markers 272
Traceability and Post Collection Measures 273
Premises..... 274
Goods Receipt and Storage Areas 274
Manufacturing Areas… 274
Equipment..... 275
Sanitation and Hygiene 277
Personnel Hygiene..... 277
Premises Sanitation..... 277
Equipment Cleaning and Sanitation..... 278
Validation of Cleaning and Sanitation Procedures..... 278
Production..... 279
Component Preparation..... 279
Processing 279
Labelling 279
Release of Products..... 280
Storage and Dispatch 280
Quality Control 282
Quality Control of Blood and Plasma..... 282
Quality Control Practices 285
Quality Monitoring..... 285
Microbial Contamination Monitoring..... 286
Control of Materials..... 286
Suppliers and Sub-contractors..... 287
In-process Materials..... 288
Retention of Samples..... 288
Non-conforming Materials..... 288
Disposal of Rejected Blood, Plasma or Intermediates..... 289
Supplies and Reagents..... 289
Specifications of Product 290
Self Inspection..... 290
Handling of Product Complaint, Product Recall and Returned Products..... 290
Documentation 291
Standard Operating Procedures 291
Records 292
Distribution and Receipt Procedures and Records 294
Adverse Reaction File..... 294

ANEKS 6 – PEMBUATAN OBAT UJI KLINIK 296

Prinsip 296
Manajemen mutu 298
Personalia 299
Bangunan-Fasilitas dan Peralatan 299
Dokumentasi 299
Spesifikasi dan Instruksi 299
Order 300
Dokumen Spesifikasi Produk 300
Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan 301
Prosedur Pengemasan Induk 302
Catatan Pengolahan, Pengujian, Dan Pengemasan Bets 302
Produksi 302
Bahan Pengemas 302
Kegiatan Pembuatan 302
Prinsip Produk Pembanding 304
Kegiatan Ketersamaran 304
Kode Pengacakan 304
Pengemasan 305
Pelabelan 305
Pengawasan Mutu 309
Pelulusan Bets 311
Pengiriman 312
Keluhan 314
Penarikan dan Pengembalian Produk 314
Penarikan Produk 314
Produk yang Dikembalikan 314
Pemusnahan 315
Glosarium 315

ANEKS 7 – SISTEM KOMPUTERISASI 318

Prinsip 318
Umum 318
Fase Proyek 319
Fase Operasional 321
Glosarium 324

ANEKS 8 – CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK 326

Bab 1 - Pendahuluan 326
Tujuan 326
Ruang Lingkup 327

ANNEX 6 – MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS 296

Principle 296
Quality Management 298
Personnel 299

Premises and Equipment 299
Documentation 299
Specifications and Instructions 299
Order 300
Product Specification File 300
Manufacturing Formulae and Processing Instructions 301
Packaging Instructions 302
Processing, testing and Packaging Batch Records 302
Production 302
Packaging Materials 302
Manufacturing Operations 302
Principles Applicable to Comparator Product 304
Blinding Operations 304
Randomisation Code 304
Packaging 305
Labelling 305
Quality Control 309
Release of Batches 311
Shipping 312
Complaints 314
Recalls and Returns 314
Recalls 314
Returns 314
Destruction 315
Glossary 315

ANNEX 7 – COMPUTERISED SYSTEMS 318

Principle 318
General 318
Project Phase 319
Operational Phase 321
Glossary 324

ANNEX 8 – GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT 326

Chapter 1 - Introduction 326
Objective 326
Scope 327

Bab 2 – Manajemen Mutu 330
Prinsip 330
Tangung Jawab Unit Mutu 331
Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi 332
Audit Internal (Inspeksi Diri) 333
Pengkajian Mutu Produk 334

Bab 3 - Personalia 335
Kualifikasi Personel 335
Higiene Perorangan 335
Konsultan 336

Bab 4 – Bangunan dan Fasilitas 337
Desain dan Konstruksi 337
Sarana Penunjang 338
Air 339
Containment 340
Pencahayaan 341
Air 341
Sanitasi dan Pemeliharaan 341

Bab 5 – Peralatan Proses 343
Desain dan Konstruksi 343
Perawatan dan Pembersihan Peralatan 344
Kalibrasi 345
Sistem Komputerisasi 346

Bab 6 – Dokumentasi dan Catatan 348
Spesifikasi dan Sistem Dokumentasi 348
Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan 349
Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat 350
Prosedur Produksi induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk) 350
Catatan Bets Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan Bets) . 352
Catatan Pengawasan Mutu 353
Pengkajian Catatan Bets Produksi 354

Bab 7 – Pengelolaan Bahan 356
Pengawasan Secara Umum 356
Penerimaan dan Karantina 356
Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang 357

Chapter 2 – Quality Management 330
Principle 330
Responsibilities of the Quality Unit(s) 331
Responsibility for Production Activities 332
Internal Audit (Self Inspection) 333
Product Quality Review 334

Chapter 3 - Personnel 335
Personnel Qualification 335
Personnel Hygiene 335
Consultans 336

Chapter 4 – Buildings and Facilities 337
Design and Construction 337
Utilities 338
Water 339
Containment 340
Lighting 341
Waste Management 341
Sanitation and Maintenance 341

Chapter 5 – Process Equipment 343
Design and Construction 343
Equipment Maintenance and Cleaning 344
Calibration 345
Computerized System 346

Chapter 6 – Documentation and Records 348
Documentation System 348
Equipment Cleaning and Use Record 349
Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Material 350
Master Production Procedures (Master Production and Control Records) 350
Batch Production Records (Batch Production and Control Records) . 352
Quality Control Records 353
Batch Production Record Review . 354

Chapter 7 – Materials Management 356
General Control 356
Receipt and Quarantine 356
Sampling and Testing of Incoming Production Material 357

Penyimpanan 359
Reevaluasi 359

Bab 8 – Produksi dan Pengawasan Selama-Proses 360
Kegiatan Produksi 360
Batas Waktu 361
Pengambilan Sampel-Selama-Proses Dan Pengawasan-Selama-Proses 362
Blending Bets Produk Antara atau BAO 363
Pengawasan terhadap Kontaminasi 364

Bab 9 – Pengemasan dan Label Identifikasi BAO dan Produk Antara 366
Umum 366
Bahan Pengemas 366
Pengeluaran dan Pengendalian Label 367
Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan 368

Bab 10 – Penyimpanan dan Distribusi .. 370
Prosedur Penyimpanan 370
Prosedur Distribusi 370

Bab 11 – Pengawasan Mutu 372
Pengawasan Umum 372
Pengujian Produk Antara dan BAO 374
Validasi Metode Analisis 375

Sertifikat Analisis 375
Pemantauan Stabilitas BAO 376
Penanggalan Kedaluwarsa dan Uji Ulang 377
Sampel Pertinggal 377

Bab 12 – Validasi 379
Kebijakan Validasi 379
Dokumentasi Validasi 379
Kualifikasi 380
Pendekatan Validasi Proses 381
Program Validasi Proses 382
Pengkajian Berkala Sistem Validasi 383
Validasi Pembersihan 383
Validasi Metode Analisis 385

Storage 359
Re-evaluation 359

Chapter 8 – Production and In-Process Controls 360
Production Operation 360
Time Limits 361
In-Process Sampling and Controls 362

Blending Batches of Intermediates or APIs 363
Contamination Control 364

Chapter 9 – Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates 366
General 366
Packaging Materials 366
Label Issuance and Control 367

Packaging Labelling Operations ... 368

Chapter 10 – Storage and Distribution .. 370
Warehousing Procedures 370
Distribution Procedures 370

Chapter 11 – Quality Control 372
General Controls 372

Testing of Intermediates and APIs 374
Validation of Analytical Procedures 375
Certificates of Analysis 375
Stability Monitoring of APIs 376
Expiry and Retest Dating 377

Reserve/Retention Samples 377

Chapter 12 – Validation 379
Validation Policy 379
Validation Documentation 379
Qualification 380
Approaches to Process Validation 381
Process Validation Program 382
Periodic Review of Validated Systems 383
Cleaning Validation 383
Validation of Analytical Methods ... 385

Bab 13 – Pengendalian terhadap Perubahan 387
Bab 14 – Penolakan dan Penggunaan Ulang Bahan 389
Penolakan 389
Pengolahan Ulang 389
Pengerjaan Ulang 390
Perolehan Kembali Bahan dan Pelarut 390
Pengembalian 391

Bab 15 – Keluhan dan Penarikan 392

Bab 16 – Pabrik (Termasuk Laboratorium) Penerima Kontrak 394

Bab 17 – Keluhan dan Penarikan 395
Penerapan 395
Ketertelusuran BAO dan Produk Antara yang Didistribusikan 395
Manajemen Mutu 396
Pengemasan Ulang, Pelabelan Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara 396
Stabilitas 396
Transfer Informasi 396
Penanganan Keluhan dan Penarikan 397
Penanganan Produk Kembalian .. 398

Bab 18 – Pedoman Spesifik untuk BAO yang Dibuat dengan Cara Kultur Sel/Fermentasi 399
Umum 399
Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya 402
Kultur Sel/Fermentasi 402
Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian 404
Langkah Penghilangan/inaktivasi Viral 405

Bab 19 – Bahan Aktif Obat yang Digunakan dalam Uji Klinik 406
Umum 406
Mutu 406
Peralatan dan Fasilitas 407
Pengawasan Bahan Baku 407
Produksi 408
Validasi 408
Perubahan 408
Pengawasan Laboratorium 408

Chapter 13 – Change Control 387

Chapter 14 – Rejection and Re-use of Materials 389
Rejection 389
Reprocessing 389
Reworking 390
Recovery of Materials and Solvents 390
Returns 391

Chapter 15 – Complaints and Recalls .. 392

Chapter 16 – Contract Manufacturers (Including Laboratories) .. 394

Chapter 17 – Complaints and Recalls .. 395
Applicability 395
Traceability of Distributed APIs and Intermediates 395
Quality Management 396
Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates 396
Stability 396
Transfer of Information 396
Handling of Complaints and Recalls 397
Handling of Returns 398

Chapter 18 – Spesific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation 399
General 399
Cell Bank Maintenance and Record Keeping 402
Cell Culture/Fermentation 402
Harvesting, Isolation and Purification 404
Viral Removal/Inactivation Steps .. 405

Chapter 19 – APIs for Uses in Clinical Trial 406
General 406
Quality 406
Equipment and Facilities 407
Control of Raw Materials 407
Production 408
Validation 408
Changes 408
Laboratory Controls 408

Dokumentasi 409

Glosarium..... 410

ANEKS 9 – PEMBUATAN RADIOFARMAKA 418

Prinsip 418
Umum 419
Otoritas Pengawasan 419
Personalia 420
Kualifikasi 422
Pelatihan 422
Bangunan-Fasilitas dan Peralatan 423
Bangunan-Fasilitas 423
Umum 423
Peralatan 427
Produksi 429
Prosedur fasilitas radioaktif (*hot lab*) 429
Pengolahan Radiofarmaka 433
Produksi Steril 434
Pembuatan Kit Steril 434
Sterilisasi dengan Sinar Gamma .. 434
Radiofarmaka *Positron Emission Tomography(PET)*..... 435
Pelabelan 436
Pembungkusan dan Pelabelan 437
Bahan Pembungkus 437
Catatan Produksi dan Distribusi 440
Pengawasan Mutu 440
Pengambilan Sampel 440
Bahan Awal 441
Produk Jadi 441
Kemurnian Radionuklida 441
Kemurnian Radiokimia 441
Konsentrasi Radioaktif 442
Kemurnian Kimia 442
Ukuran Partikel..... 442
pH..... 442
Distribusi Biologis 443
Studi Stabilitas..... 443
Uji Sterlitas 444
Uji Endotoksin Bakteri 444
Instrumentasi Laboratorium..... 445
Sampel Pertinggal 445
Dokumentasi 446
Distribusi dan Penarikan Produk 448
Proteksi dan Keselamatan Tehadap Radiasi 448
Persyaratan Minimum untuk

Documentation 409

Glossary 410

ANNEX 9 – MANUFACTURE OF RADIOPHARMA-CEUTICALS 418

Principle..... 418
Umum 419
Regulatory Control 419
Personnel 420
Qualification 422
Training 422
Premises and Equipment 423
Premises 423
General 423
Equipment 427
Production 429
Hot Lab Procedure 429
Processing of Radiopharmaceuticals 433
Sterile Production 434
Manufacture of Sterile Kits 434
Gamma Ray Sterilization 434
Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals 435
Labelling 436
Packaging and Labelling 437
Packaging Materials 437
Production and Distribution Records 440
Quality Control 440
Sampling 440
Starting Materials 441
Finished Products 441
Radionuclidic Purity 441
Radiochemical Purity 441
Radioactive Concentration..... 442
Chemical Purity..... 442
Particle Size..... 442
pH 442
Biological Distribution..... 443
Stability Study 443
Sterility Test 444
Bacterial Endotoxin Test 444
Laboratory Instrumentation 445
Retained Samples..... 445
Documentation 446
Distribution and Recalls..... 448

Radiation Protection and Safety 448
Minimum Requirement for Product

Pelulusan Produk 448
Persyaratan Minimum untuk Fasilitas Pelulusan..... 449
Pengelolaan Limbah..... 449
Radiofarmasi Rumah Sakit..... 450
Desain dan pembangunan Instalasi Radiofarmasi (kedokteran nuklir) di Rumah Sakit 450

ANEKS 10 – PENGGUNAAN RADIASI PENGION DALAM PEMBUATAN OBAT 455
Prinsip 455
Umum 455
Iradiasi Gamma 455
Iradiasi Elektron..... 455
Dosimetri..... 456
Validasi Proses 457
Commissioning Fasilitas 458
Umum..... 458
Iradiator Gamma..... 458
Desain 458
Pemetaan Dosis 459
Iradiator Berkas Elektron 460
Desain 460
Pemetaan dosis..... 461
Commissioning Ulang..... 461
Bangunan-Fasilitas 461
Pemrosesan..... 462
Iradiator Gamma..... 463
Iradiator Berkas Elektron 463
Dokumentasi 463
Pemantauan Mikrobiologi..... 464

ANEKS 11 – SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL..... 465
Prinsip 465
Umum 466
Durasi Penyimpanan..... 467
Jumlah Sampel Pertinggal dan Sampel Pembanding..... 467
Kondisi Penyimpanan 468
Kontrak Tertulis..... 468
Sampel Pembanding – Umum 469
Sampel Pertinggal – Umum 469
Sampel Pembanding dan Pertinggal Untuk Produk Impor 470
Sampel Pembanding dan Pertinggal Bila Industri Farmasi Ditutup 470

Release 448
Facility for Release – Minimum Requirement..... 449
Waste Management..... 449
Hospital Radiopharmacy..... 450
Design and Setting up of the Hospital Radiopharmacy..... 450

ANNEX 10 – USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS... 455
Principle..... 455
General..... 455
Gamma iradiation..... 455
Electron iradiation 455
Dosimetry 456
Validation of The Process..... 457
Commissioning of The Plant..... 458
General 458
Gamma irradiators 458
Design..... 458
Dose Mapping..... 459
Electron Beam Irradiators 460
Design..... 460
Dose Mapping..... 461
Re-commissioning 461
Premises 461
Processing..... 462
Gamma irradiators 463
Electron Beam Irradiators 463
Documentation 463
Microbiological Monitoring 464

ANEKS 11 – REFERENCE AND RETENTION SAMPLE..... 465
Principle 465
General..... 466
Duration of Storage 467
Size of Retention and Reference Samples 467
Storage Condition..... 468
Written Agreement..... 468
Reference Sample – General Points .. 469
Retention Sample – General Points ... 469
Reference and Retention Samples For Imported Products..... 470
Reference and Retention Samples in The Case of Closedown of a Manufacturer 470

ANEKS 12 – PELULUSAN *REAL TIME* DAN PELULUSAN PARAMETRIS 472
Prinsip 472
Ruang Lingkup 472
Uji Pelulusan *Real Time* 473
Pelulusan Parametris 476
Proses Sterilisasi 479
Glosarium 481

ANEKS 13 – MANAJEMEN RISIKO MUTU 483
Pendahuluan dan Ruang Lingkup Aplikasi 483
Pendahuluan 483
Ruang Lingkup 485

Prinsip Manajemen Risiko Mutu 486
Proses Umum Manajemen Risiko Mutu 486
Tanggung jawab 487
Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu 488
Penilaian Risiko 488
Pengendalian Risiko 491
Komunikasi Risiko 492
Pengkajian Risiko 493
Metodologi Manajemen Risiko 493
Integrasi Manajemen Risiko Mutu Ke Dalam Kegiatan Industri dan Badan POM 495
Glosarium 496

GLOSARIUM 499

ANNEX 12 –REAL TIME RELEASE TESTING AND PARAMETRIC RELEASE 472
Principle 472
Scope 472
Real Time Release Testing 473
Parametric Release 476
Sterilisation Process 479
Glossary 481

ANNEX 13 – QUALITY RISK MANAGEMENT 483
Foreword and Scope of Application 483
Introduction 483
Scope 485
Principle of Quality Risk Management 486
General Quality Risk Management Process 486
Responsibilities 487
Initiating a Quality Risk Management Process 488
Risk Assessment 488
Risk Control 491
Risk Communication 492
Risk Review 493

Risk Management Methodology 493
Integration of Quality Risk Management Into Industry and Badan POM Operations 495
Glossary 496

GLOSARIUM 499

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

Pedoman ini merupakan perubahan terhadap Pedoman CPOB sebagaimana telah diatur dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik Tahun 2012 sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018, yang mengacu pada *PIC/s GMP Guideline doc. PE 009-14, July 2018* serta *WHO TRS 981* Tahun 2012 *(Annex 2); WHO TRS 986* Tahun 2013 *(Annex 5); WHO TRS 992* Tahun 2014 *(Annex 3 dan Annex 5); WHO TRS 996 (Annex 5)* Tahun 2015*; WHO TRS 999* Tahun 2016 *(Annex 2)*.

PRINSIP

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

UMUM

1. Pada pembuatan obat, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, atau memulihkan atau memelihara kesehatan.

2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR MEDICINAL PRODUCTS

INTRODUCTION

This Guideline is a revision of Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) as previously regulated on the Decree of the Head of National Agency of Drug and Food Control Number HK.03.1.33.12.12.8195 Year 2012 on Impementation of GMP Guideline which was amended by the Decree of Head of National Agency of Drug and Food Control Number 13 Year 2018. The Guideline refers to PIC/s GMP Guideline doc. PE 009-14, July 2018 as well as WHO TRS 981 Year 2012 (Annex 2); WHO TRS 986 Year 2013 (Annex 5); WHO TRS 992 Year 2014 (Annex 3 and Annex 5); WHO TRS 996 (Annex 5) Year 2015; WHO TRS 999 Year 2016 (Annex 2).

PRINCIPLE

The Good Manufacturing Practices for medicinal products is aimed to ensure that products are consistently manufactured to meet specified quality appropriate to their intended use. It is concerned with all aspects of production and quality control.

GENERAL

1. In the manufacture of medicinal products, overall control is essential to ensure that consumers receive products of high quality. Haphazard operations cannot be tolerated in the manufacture of products intended to save life or to restore or to preserve health.

2. It is not sufficient that the finished product passes testing protocols, but quality must be built into the product. The quality of medicinal products depends on the quality of starting materials and packaging materials, production and quality control

produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yang terlibat.

processes, building, equipment and personnel involved.

3. CPOB ini merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai.

3. The good practices given hereunder should be considered as guidelines with the objective of ensuring that the products are of the nature and quality intended; wherever necessary, they may be adapted to meet individual needs, provided that established standards of product quality are still achieved.

4. Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) hendaklah menggunakan Pedoman ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOB hendaklah dibuat minimal sejalan dengan Pedoman ini.

4. National Agency of Drug and Food Control (Badan POM) should be directed towards the application of these standards in practice, and any new or amended national regulations for good manufacturing practice should at least meet their level.

5. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.

5. These standards are also intended to serve manufacturers as basis for elaboration of specific rules adapted to their individual needs.

6. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.

6. Herein apply to medicines and similar the standards set out products intended for human use.

7. Pada pedoman ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari obat serta pengawasan terkait.

7. In this Guide the term “manufacturing” includes all operations of receipt of materials, production, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of product and the related controls.

8. Cara lain selain tercantum di dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip Pedoman ini.
Pedoman ini bukanlah bermaksud untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat Pemastian Mutu sekurang-kurangnya ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam Pedoman ini.

8. It is recognized that there are acceptable methods, other than those describes in this Guide, which are capable of achieving the principle of the Guide. This Guide is not intended to place any restraint upon the development of new concepts or new technologies, which have been validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this Guide.

9. Pada pedoman ini istilah **“hendaklah”** menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut pedoman lain yang relevan dengan

9. In this guide the term **“should”** indicates recommendation that is to apply unless shown to be in applicable, modified in any relevant Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP), or

Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

10. Pedoman ini memiliki beberapa aneks yang memberikan penjelasan lebih rinci untuk beberapa area atau aktifitas spesifik. Untuk beberapa proses pembuatan, aneks yang berbeda dapat diterapkan secara simultan (misal aneks untuk pembuatan produk steril dan radiofarmaka dan/atau bahan dan produk biologi untuk penggunaan manusia). Aneks 8 mengenai Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang baik yang sebelumnya diterbitkan dalam buku yang terpisah, saat ini dijilid dalam satu buku yang sama.

replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

10. The Guide has a number of annexes which provide detail on specific areas of activity. For some manufacturing processes, different annexes will apply simultaneously (e.g. annex on sterile preparations and on radiopharmaceuticals and/or on biological medicinal substances and products for human use). Aneks 8 on GMP for Active Pharmaceutical Ingredients, which was previously issued on different book has now been included in the same book.

RIWAYAT PERUBAHAN

Tahun	Judul	Alasan Perubahan
1988	Pedoman CPOB Edisi 1	• Baru. • Mengacu pada ASEAN Guidelines.
2001	Pedoman CPOB edisi 2	• Pembaharuan pada 10 bab dan 3 (tiga) addendum.
2006	Pedoman CPOB Edisi 3	• Mengacu pada WHO TRS 902/2002 Aneks 6; 908/2003 Aneks 4; 929/2005 Aneks 2,3,4; 937/2006 Aneks 2,4; dan PIC/S GMP 2006. • Perubahan pada bab Sistem Manajemen Mutu. • Penambahan Bab: Kualifikasi dan Validasi serta Pembuatan dan Analis Obat berdasarkan kontrak. • Penambahan Aneks Pembuatan Produk Steril, Pembuatan Produk Darah, Sistem Komputerisasi, Pembuatan Produk Investigasi untuk Uji Klinis.
2012	Pedoman CPOB Edisi 4	• Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-9, September 2009 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2.

REVISION HISTORY

Date	Title	Reason for Revision
1988	Pedoman CPOB Edisi 1	• New. • Refer to ASEAN Guidelines.
2001	Pedoman CPOB edisi 2	• Update on 10 chapters and 3 (three) addendum.
2006	Pedoman CPOB Edisi 3	• Refer to WHO TRS 902/2002 Annex 6; 908/2003 Annex 4; 929/2005 Annex 2,3,4; 937/2006 Annex 2,4; and PIC/S GMP 2006. • Revision on chapter Quality Management System. • Addition of Chapter: Qualification and Validation and chapter Contract Manufacture and Analysis. • Addition of Annex: Sterile Pharmaceutical Products, Manufacture of Blood Products, Computerized System, and Manufacture of Investigational Products for Clinical Trial.
2012	Pedoman CPOB Edisi 4	• Refer to PIC/S GMP PE 009-9, September 2009, WHO TRS 981/ 2012 Annex 2; 986/ 2013 Annex 5; 992/ 2014 Annex 3 and 5; 996/ 2015 Annex 5 and 999/ 2016 Annex 2.

Tahun	Judul	Alasan Perubahan
		• Revisi Bab Manajemen Mutu dan Produksi serta Aneks Pembuatan Produk Steril. • Penambahan aneks CPBBAOB, Pembuatan Radiofarmaka, Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat, Sampel Perbanding dan Sampel Pertinggal, Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, Pelulusan Parametris, dan Manajemen Risiko Mutu.
2018	Pedoman CPOB Edisi 5	• Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-14, July 2018 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2. • Perubahan Bab Sistem Mutu Industri Farmasi, Personalia, Bangunan dan Fasilitas, Peralatan, Produksi, Pengawasan Mutu, Keluhan dan Penarikan Produk Dokumentasi, Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, Kualifikasi dan Validasi. • Peleburan Bab Sanitasi dan Higiene ke dalam Bab Personalia, dan Bab Bangunan-Fasilitas. • Perubahan Aneks Pembuatan Gas Medicinal, Pembuatan Obat Uji Klinik, Sistem Komputerisasi, dan Uji Pelulusan *Real Time* dan Pelulusan Parametris. • Aneks Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik menjadi Bab.

Date	Title	Reason for Revision
		• Revision on chapter Quality Management System and Production and Annex Sterile Pharmaceutical Products. • Addition of Annex GMP for API, Manufacture of Radiopharmaceuticals, Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products, Reference and Retention Sample, Good Storage and Dispatch Practice, Parametric Release, and Quality Risk Management.
2018	Pedoman CPOB Edisi 5	• Refer to PIC/S GMP PE 009-14, July 2018, WHO TRS 981/ 2012 Annex 2; 986/ 2013 Annex 5; 992/ 2014 Annex 3 and 5; 996/ 2015 Annex 5 and 999/ 2016 Annex 2. • Revision on chapter Quality Management System, Personnel, Premises, Equipment, Production, Quality Control, Product Complaint and Recall, Documentation, Contract Manufacture and Analysis, Qua-lification and Validation. • Merger of Chapter Sanitation and Higiene into Chapter Personnel, and Chapter Premises. • Addition of Annex Manufacture of Investigational Products for Clinical Trial, Computerized System, and Real Time Release Testing and Parametric Release. • Annex Good Storage and Dispatch Practices into Chapter.

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 Industri Farmasi yang didesain secara komprehensif dan diterapkan secara benar serta mencakup Cara Pembuatan Obat yang Baik dan Manajemen Risiko Mutu. Pelaksanaan sistem ini hendaklah didokumentasi lengkap dan dimonitor dipantau efektivitasnya. Semua bagian Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah didukung ketersediaan personel yang kompeten, bangunan dan fasilitas serta peralatan yang cukup dan memadai. Tambahan tanggung jawab legal diberikan kepada pemegang Izin Industri Farmasi (IIF) dan kepada Pemastian Mutu.

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

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

CHAPTER 1

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

PRINCIPLE

The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation as appropriate, and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. Pharmaceutical industries must appoint top management(s) who direct and control a company or site at the highest levels with the authority and responsibility to mobilise resources within the company or site to achive compliance to regulation.

The attainment of this quality objective is the responsibility of top management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Quality Assurance.

The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice (GMP) and Quality Risk Management are inter-related.

They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

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) akan memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.

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

SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

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

1.2 CPOB diterapkan di semua tahap siklus hidup dari pembuatan obat untuk uji klinik, transfer teknologi, produksi komersial hingga produk tidak diproduksi lagi. Namun, Sistem Mutu Industri Farmasi dapat meluas ke tahap siklus hidup pengembangan produk seperti diuraikan dalam *ICH Q*10, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkelanjutan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.

The basic elements of the quality management are:

a) an appropriate infrastructure or quality system encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources; and

b) systematic actions necessary to ensure adequate confidence that a product (or service) will satisfy given requirements for quality. The totality of these actions is termed Quality Assurance.

All parts of the Pharmaceutical Quality Systems should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the head of Quality Management, as known as Quality Assurance Manager.

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.

1.3 Luas dan kompleksitas aktivitas perusahaan hendaklah dipertimbangkan saat mengembangkan suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang baru maupun ketika memodifikasi sistem yang sudah ada. Desain sistem hendaklah menggabungkan prinsip-prinsip manajemen risiko yang tepat termasuk penggunaan perangkat yang tepat. Sementara beberapa aspek suatu sistem dapat berlaku di seluruh unit perusahaan dan aspek lain hanya di satu pabrik yang spesifik, keefektifan suatu sistem biasanya ditunjukkan pada tingkat unit.

1.4 Suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat bagi pembuatan obat hendaklah menjamin bahwa:

a) realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkelanjutan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat;
b) pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup;
c) desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOB;
d) kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOB;
e) tanggung jawab manajerial diuraikan secara jelas;
f) pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui;
g) proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsource*);
h) kondisi pengawasan ditetapkan dan dipelihara dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan dan pengendalian yang efektif untuk kinerja proses dan mutu

1.3 The size and complexity of the company's activities should be taken into consideration when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.

1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

a) product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;
b) product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;
c) medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;
d) production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;
e) managerial responsibilities are clearly specified;
f) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;
g) processes are in place to assure the management of outsourced activities;
h) a state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;

produk;

i) hasil pemantauan produk dan proses diperhitungkan dalam pelulusan bets, dalam investigasi penyimpangan, dan untuk menghindarkan 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 tepat dengan kondisi terkini terhadap pengetahuan tentang produk dan proses;

l) pengaturan tersedia untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan dan persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dengan memerhatikan laporan dan, di mana diperlukan, persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan;

m) setelah pelaksanaan perubahan, evaluasi dilakukan untuk mengonfirmasi pencapaian sasaran mutu dan bahwa tidak terjadi dampak merugikan terhadap mutu produk;

n) analisis akar penyebab masalah yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi penyimpangan, dugaan kerusakan produk dan masalah lain.

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

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

i) the results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

j) all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

k) continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;

l) arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;

m) after implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;

n) an appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.

   This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.

   Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present.

menimbulkan kesalahan atau masalah tidak diabaikan, jika terjadi.

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

o) penilaian produk mencakup kajian dan evaluasi terhadap dokumen produksi yang relevan dan penilaian deviasi dari prosedur yang ditetapkan;
p) obat tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum Pemastian Mutu meluluskan tiap bets produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Izin Edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan obat;

q) pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, obat disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kedaluwarsa obat; dan
r) tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan Sistem Mutu Industri Farmasi secara berkala.

1.5 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif tersedia, mempunyai sumber daya yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi. Kepemimpinan dan partisipasi aktif manajemen puncak dalam Sistem Mutu Industri Farmasi sangat penting. Kepemimpinan ini hendaklah menjamin dukungan dan komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam

Appropriate corrective actions and preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;

o) product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;
p) medicinal products are not sold or supplied before Quality Assurance has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;
q) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life; and

r) there is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.

1.5 Top management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Top management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the

organisasi terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

1.6 Secara berkala hendaklah dilakukan pengkajian manajemen terkait pengoperasian Sistem Mutu Industri Farmasi dengan melibatkan manajemen puncak, untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem secara berkelanjutan.

1.7 Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasi. Manual Mutu atau dokumentasi setara hendaklah ditetapkan dan mengandung deskripsi sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)

1.8 CPOB adalah bagian dari Manajemen Mutu yang memastikan obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan persyaratan Izin Edar, Persetujuan Uji Klinik atau spesifikasi produk. CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu. Prinsip dasar CPOB adalah:

a) semua proses pembuatan obat ditetapkan secara jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara konsisten;
b) tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses divalidasi;
c) tersedia semua fasilitas CPOB yang diperlukan mencakup:
   - personel terkualifikasi dan terlatih;
   - bangunan-fasilitas dengan luas yang memadai;
   - peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
   - bahan, wadah dan label yang benar;

Pharmaceutical Quality System.

1.6 There should be periodic management review, with the involvement of top management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.

1.7 The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:
a) all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;
b) critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;
c) all necessary facilities for GMP are provided including:
   - appropriately qualified and trained personnel;
   - adequate premises and space;
   - suitable equipment and utilities;
   - correct materials, containers and labels;

- prosedur dan instruksi yang disetujui sesuai Sistem Mutu Industri Farmasi; dan
- tempat penyimpanan dan transportasi memadai.

d) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada fasilitas yang tersedia;

e) prosedur dan instruksi dilaksanakan dengan benar dan operator diberi pelatihan untuk menerapkannya;

f) pencatatan dilakukan selama pembuatan baik secara manual dan/atau dengan alat pencatat yang menunjukkan bahwa semua langkah pembuatan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan bahwa jumlah serta mutu produk sesuai yang diharapkan;

g) setiap penyimpangan signifikan dicatat dengan lengkap, diinvestigasi dengan tujuan untuk menentukan akar masalah dan pelaksanaan tindakan korektif dan tindakan pencegahan yang tepat;

h) catatan pembuatan termasuk distribusi obat yang memungkinkan ketertelusuran riwayat bets, disimpan dalam bentuk yang komprehensif dan mudah diakses;

i) Cara Distribusi Obat yang Baik memperkecil risiko yang berdampak pada mutu obat;

j) sistem penarikan bets obat dari peredaran tersedia; dan

k) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta tindakan tepat diambil terkait cacat produk dan pencegahan keberulangan keluhan.

- approved procedures and instructions, in accordance with the Pharmaceutical Quality System; and
- suitable storage and transport.

d) instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;

e) procedures and instructions are carried out correctly and operators are trained to do so;

f) records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected;

g) any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;

h) records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form;

i) the distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of Good Distribution Practice;

j) a system is available to recall any batch of product, from sale or supply; and

k) complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.

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

QUALITY CONTROL

1.9 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out. The materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.

The basic requirements of Quality Control are that:

a) adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;
b) samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by approved personnel and methods;
c) test methods are validated;
d) records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;
e) the finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled;
f) records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and

ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi; dan

g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.

PENGKAJIAN MUTU PRODUK

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

a) kajian terhadap bahan awal termasuk bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru; khususnya pengkajian ketertelusuran rantai pasokan bahan aktif obat;
b) kajian terhadap pengawasan selama-proses kritis dan hasil pengujian produk jadi;
c) kajian terhadap semua bets yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;
d) kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian mutu yang signifikan, investigasi terkait yang dilakukan dan efektivitas hasil tindakan korektif dan pencegahan;
e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
f) kajian terhadap variasi Izin Edar yang diajukan, disetujui atau ditolak

finished products is formally assessed against specification; and

g) sufficient reference samples of starting materials and products are retained in accordance with Annex 11 Reference and Retention Sample, to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.

PRODUCT QUALITY REVIEW

1.10 Regular periodic quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

a) a review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
b) a review of critical in-process controls and finished product results;
c) a review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
d) a review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;
e) a review of all changes carried out to the processes or analytical methods;
f) a review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or

termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor;

g) kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan;

h) kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan dan penarikan obat terkait mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;

i) kajian kelayakan tindakan korektif sebelumnya terhadap proses produk atau peralatan;

j) kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran;

k) status kualifikasi peralatan dan sarana penunjang kritis yang relevan misal sistem tata udara (*HVAC*), sistem pengolahan air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan

l) kajian terhadap ketentuan teknis kontrak pembuatan obat sebagaimana diuraikan dalam Kontrak di Bab 11 Kegiatan Alih Daya untuk memastikan tetap mutakhir.

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

MANAJEMEN RISIKO MUTU

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

refused, including those for third country (export only) dossiers;

g) a review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;

h) a review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;

i) a review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;

j) for new Marketing Authorisations and variations to Marketing Authorisations, a review of post-marketing commitments;

k) the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc; and

l) a review of any contractual arrangements as defined at The Contract of Chapter 11 Outsourced Activities to ensure that they are up to date.

1.11 The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

QUALITY RISK MANAGEMENT

1.12 Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be

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*.

applied both proactively and retrospectively.

1.13 The principles of Quality Risk Management are that:

a) the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the authorised process and ultimately links to the protection of the patient; and
b) the level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process is commensurate with the level of risk.

Examples of the processes and applications of Quality Risk Management can be found in Annex 13 Quality Risk Management, or 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 terkualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tanggung jawab individual hendaklah secara jelas dipahami oleh masing-masing dan didokumentasikan. Seluruh personel hendaklah memahami prinsip CPOB yang menyangkut tugasnya serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi higiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

UMUM

2.1 Industri farmasi hendaklah memiliki personel dalam jumlah yang memadai yang terkualifikasi dan berpengalaman praktis. Manajemen puncak hendaklah menetapkan dan menyediakan sumber daya yang memadai dan tepat (manusia, finansial, bahan, fasilitas dan peralatan) untuk menerapkan dan mengawasi Sistem Mutu Industri Farmasi dan meningkatkan efektivitas secara terus-menerus. Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan sehingga menimbulkan risiko terhadap kualitas.

2.2 Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi di mana hubungan antara Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Pemastian Mutu sebagaimana dimaksud pada butir 2.5 ditunjukkan dengan jelas di tingkat manajerial.

2.3 Tugas spesifik dan kewenangan dari personel pada posisi penanggung jawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Tugas mereka boleh

CHAPTER 2

PERSONNEL

PRINCIPLE

The correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

GENERAL

2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. Top management should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the Pharmaceutical Quality System and continually improve its effectiveness. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

2.2 The manufacturer must have an organisation chart in which the relationships between the heads of Production, Quality Control and Head of Quality Assurance referred to in section 2.5 are clearly shown in the managerial hierarchy.

2.3 People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their

didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk namun memiliki tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada gap ataupun tumpang tindih tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas.

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

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

PERSONEL KUNCI

2.5 Manajemen puncak hendaklah menunjuk Personel Kunci termasuk Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu, dan Kepala Pemastian Mutu. Posisi kunci tersebut hendaklah dijabat oleh Apoteker purnawaktu. Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Pemastian Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Hendaklah personel tersebut tidak mempunyai kepentingan lain yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial. Beberapa fungsi yang disebut dalam Butir-butir 2.6, 2.7, 2.8 dan 2.9 bila perlu dapat didelegasikan. Jika fungsi semacam itu ada beberapa tanggung jawab yang dijelaskan dalam butir-butir

duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.

Key Personnel must meet the qualification requirements laid down in the national regulation, they shall be permanently and continuously at the disposal of the holder of the Manufacturing Authorisation to carry out their responsibilities.

2.4 Top management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place to achieve the quality objectives, and, that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Top management should establish a quality policy that describes the overall intentions and direction of the company related to quality and should ensure continuing suitability and effectiveness of the Pharmaceutical Quality System and GMP compliance through participation in management review.

KEY PERSONNEL

2.5 Top Management should appoint Key Management Personnel including the head of Production, the head of Quality Control, and the head of Quality Assurance Key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production, Quality Control and Quality Assurance must be independent from each other. Neither should have any interests which may be considered to entail a conflict of personal or financial interest. In large organisations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in 2.6, 2.7, 2.8 and 2.9. Where such a function exists some of the responsibilities described in 2.6, 2.7, 2.8 and 2.9 are shared with the Head of

2.6, 2.7, 2.8 dan 2.9 dibagi dengan Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Produksi; dan manajemen puncak hendaklah memerhatikan peran, tanggung jawab, dan kewenangan yang ditetapkan.

Quality Control and Head of Production; and top management should therefore take care that roles, responsibilities, and authorities are defined.

2.6 Tugas Kepala Pemastian Mutu dijelaskan dalam persyaratan nasional sebagai berikut:

a) memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;

b) ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan manual mutu perusahaan;
c) memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala;
d) melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pengawasan Mutu;
e) memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);
f) memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi;
g) memastikan pemenuhan persyaratan teknik dan/atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets;
i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertim-bangkan semua faktor terkait;
j) memastikan bahwa setiap bets obat telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan peraturan yang berlaku di negara tersebut dan sesuai dengan persyaratan Izin Edar; dan

k) tanggung jawab Kepala Pemastian Mutu dapat didelegasikan, tetapi hanya kepada personel yang berwenang.

2.6 The duties of the Head of Quality Assurance are described in the national requirements:

a) to ensure implementation (and, when needed, establishment) of the quality system;
b) to participate in or initiate the development of the company's quality manual;
c) to initiate and supervise the regular internal audits or self-inspection;
d) to perform the oversight of the Quality Control;
e) to initiate and participate in external audit (vendor audit);

f) to initiate and participate in validation programmes;
g) to ensure compliance with technical requirement and/or Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) regulation related to the quality of finished products;
h) to evaluate/review batch records;
i) to approve or reject, as he/she sees fit, finished products for sale;

j) must ensure that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the laws in force in that country and in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation; and
k) the responsibilities of the Head of Quality Assurance may be delegated, but only to authorised person(s).

2.7 Kepala Produksi memiliki tanggung jawab sebagai berikut:

a) memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;

2.7 The head of Production has the following responsibilities:

a) to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

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

b) to approve the procedures relating to production operations and to ensure their strict implementation;
c) to ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person;
d) to ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;
e) to ensure that the appropriate validations are done; and
f) to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

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

Tugas lain Pengawasan Mutu dirangkum dalam Bab 7 Pengawasan Mutu.

2.8 The head of Quality Control has the following responsibilities:
a) to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;
b) to ensure that all necessary testing is carried out and the associated records evaluated;
c) to approve and monitor any contract analysts;
d) to ensure the qualification and maintenance of his/her department, premises and equipment;
e) to ensure that the appropriate validations are done;
f) to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need; and
g) to approve or reject, as he/she sees fit, starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products.

Other duties of Quality Control are summarised in Chapter 7 Quality Control.

2.9 Kepala Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama atau menerapkan bersama, semua aspek yang berkaitan dengan mutu termasuk

2.9 The heads of Production, Quality Control and Quality Management (Quality Assurance) generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality including in particular

khususnya desain, pelaksanaan, pemantauan dan pemeliharaan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif. Hal ini termasuk, sesuai dengan peraturan Badan POM:

a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain termasuk amandemen;
b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan;
c) higiene pabrik;
d) validasi proses;
e) pelatihan;
f) persetujuan dan pemantauan pemasok bahan;
g) persetujuan dan pemantauan terhadap industri farmasi pembuat obat kontrak dan penyedia kegiatan alih daya terkait CPOB lain;
h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
i) penyimpanan catatan;
j) pemantauan terhadap kepatuhan persyaratan CPOB;
k) pemeriksaan, 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.

the design, effective implementation, monitoring and maintenance of the Pharmaceutical Quality System. These may include, subject to any Badan POM regulations:

a) the authorisation of written procedures and other documents, including amendments;
b) the monitoring and control of the manufacturing environment;
c) plant hygiene;
d) process validation;
e) training;
f) the approval and monitoring of suppliers of materials;
g) the approval and monitoring of contract manufacturers and providers of other GMP related outsourced activities;
h) the designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
i) the retention of records;
j) the monitoring of compliance with the requirements of Good Manufacturing Practice;
k) the inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality;
l) participation in management reviews of process performance, product quality and of the Pharmaceutical Quality System and advocating continual improvement; and
m) ensuring that a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management.

PELATIHAN

2.10 Industri farmasi hendaklah mengadakan pelatihan bagi seluruh personel yang karena tugasnya berada di area produksi dan gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personel teknik, pemeliharaan dan pembersihan), dan bagi personel lain yang kegiatannya berdampak pada mutu produk.

TRAINING

2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production and storage areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.

2.11 Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik Sistem Mutu Industri Farmasi dan CPOB, personel baru hendaklah memperoleh pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan kepadanya. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektivitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui oleh Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu atau Kepala Pemastian Mutu. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.

2.11 Besides the basic training on the theory and practice of the Pharmaceutical Quality System and Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, approved by either the head of Production, the head of Quality Control or head of Quality Assurance, as appropriate. Training records should be kept.

2.12 Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personel yang bekerja di area di mana kontaminasi menimbulkan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik, bersifat infeksius atau menimbulkan sensitisasi.

2.12 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.

2.13 Pengunjung atau personel yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak dibawa masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat.

2.13 Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

2.14 Sistem Mutu Industri Farmasi dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.

2.14 The Pharmaceutical Quality System and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

2.15 Pelatihan hendaklah diberikan oleh orang yang terkualifikasi.

2.15 Training should be conducted by qualified individuals.

HIGIENE PERORANGAN

PERSONNEL HYGIENE

2.16 Program higiene yang rinci hendaklah disiapkan dan disesuaikan dengan berbagai kebutuhan di pabrik. Program tersebut hendaklah mencakup prosedur yang berkaitan dengan praktik kesehatan dan higiene serta pakaian

2.16 Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be

personel. Prosedur hendaklah dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personel yang bertugas di area produksi dan pengawasan. Pelaksanaan program higiene hendaklah didorong oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan.

understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.

2.17 Semua personel hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat proses perekrutan. Merupakan kewajiban industri farmasi agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa kesehatan personel yang dapat memengaruhi mutu produk harus diketahui perusahaan. Sesudah pemeriksaan kesehatan awal, hendaklah dilakukan pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personel bila diperlukan.

2.17 All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.

2.18 Hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa tidak ada orang yang berpenyakit menular atau memiliki lesi terbuka pada tubuh terlibat dalam pembuatan obat.

2.18 Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products.

2.19 Setiap orang yang memasuki area pembuatan hendaklah mengenakan pakaian pelindung sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan.

2.19 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.

2.20 Makan, minum, mengunyah atau merokok, atau menyimpan makanan, minuman, bahan merokok atau obat-obatan pribadi di area produksi dan area gudang hendaklah dilarang. Secara umum, hendaklah dilarang melakukan kegiatan yang tidak higienis di dalam area pembuatan atau di area lain yang dapat memengaruhi mutu produk.

2.20 Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden.

2.21 Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan produk yang terbuka dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.

2.21 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.

2.22 Personel hendaklah diinstruksi-kan supaya menggunakan sarana cuci tangan.

2.22 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities.

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

KONSULTAN

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

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

2.23 Any specific requirements for the manufacture of special groups of products are covered in the Annexes, for example sterile preparations is covered in Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

CONSULTANTS

2.24 Consultants should have adequate education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.

Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

BAB 3

BANGUNAN-FASILITAS

PRINSIP

Bangunan-fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta dipelihara 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 pemeliharaan yang efektif untuk menghindarkan kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat.

UMUM

3.1 Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi dari lingkungan sekitar, seperti kontaminasi dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap kontaminasi tersebut.

3.2 Bangunan-fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dipelihara sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama.

3.3 Bangunan-fasilitas hendaklah dipelihara dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah dikelola.

CHAPTER 3

PREMISES

PRINCIPLE

Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to facilitate proper operations. Their layout and design must aim to minimize risk of confusion, cross-contamination and other error and permit effective cleaning, sanitation and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

GENERAL

3.1 Premises should be located as to avoid contamination from the surrounding environment such as air, earth and water pollutant as well as from nearby activities which could adversely affect the quality of products. If the premises were unsuitably located, effective measures should be taken to avoid such contamination.

3.2 Premises should be so designed, constructed, equipped and maintained to afford maximum protection against weather, flood, ground seepage and the access entry and harbouring of insects, birds, rodents, vermin, or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

3.3 Premises should be carefully maintained. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

3.4 Seluruh bangunan-fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dipelihara dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta pemeliharaan bangunan-fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak merugikan mutu obat.

3.5 Pasokan listrik, pencahayaan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap obat selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap keakuratan fungsi dari peralatan.

3.6 Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan :
a) kompatibilitas dengan kegiatan pengolahan lain yang mungkin dilakukan di dalam fasilitas yang sama atau fasilitas yang berdampingan; dan
b) pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personel dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.

3.7 Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personel yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personel yang tidak bekerja di area tersebut.

3.8 Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di area yang ditentukan:
- penerimaan bahan;
- karantina barang masuk;
- penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
- penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
- pengolahan;
- pencucian peralatan;

3.4 All premises, including production areas, laboratories, stores, passage ways and external surroundings should be maintained in a clean and tidy condition. The conditions of buildings should be reviewed regularly, and repaired where necessary. Special care should be exercised to ensure that building repair or maintenance operations do not adversely affect the products.

3.5 Electrical supply, lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

3.6 The premises design and lay-out should ensure :
a) the compatibility of other manufacturing operations that may be carried out in the same or adjacent premises; and

b) avoiding use of production areas as a general traffic for personnel and materials or for storage other than the materials in process.

3.7 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorized people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.

3.8 Defined areas for the following operations are required :
- materials receiving;
- incoming goods quarantine;
- starting materials storage;
- weighing and dispensing;
- processing;
- equipment washing;

- penyimpanan peralatan;
- penyimpanan produk ruahan;
- pengemasan;
- karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir;
- pengiriman produk; dan
- laboratorium pengawasan mutu.

AREA PENIMBANGAN

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

AREA PRODUKSI

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

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

Fasilitas tersendiri dipersyaratkan untuk pembuatan obat yang berisiko karena:

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

- equipment storage;
- storage of bulk products;
- packaging;
- quarantine storage before the final release of finished products;
- product shipping; and
- control laboratory.

WEIGHING AREAS

3.9 The weighing of starting materials and estimation of yield by weighing method should be carried out in separate weighing areas especially designed for that use. Such areas may be part of either storage or production areas.

PRODUCTION AREAS

3.10 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross contamination should be commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.

Depending of the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.

Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:

a) the risk cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures;
b) scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk; dan
c) relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method,

termasuk produk yang dapat menimbulkan alergi dari bahan yang dapat 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 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal, dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka.

3.11 Tata letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:
a) memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;
b) mencegah kesesakan dan ketidak-teraturan; dan
c) memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif.

3.12 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses hendaklah memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara logis, sehingga dapat memperkecil risiko terjadi ketidakjelasan antara obat atau komponen obat yang berbeda, mencegah kontaminasi silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan langkah proses pengolahan atau pengawasan.

3.13 Permukaan dinding, lantai dan langit-langit bagian dalam ruangan di mana terdapat bahan baku dan bahan pengemas primer, produk antara atau produk ruahan yang terpapar ke lingkungan hendaklah halus, bebas retak dan sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memung-kinkan pelaksanaan pembersihan (bila perlu disinfeksi) yang mudah dan efektif.

such products include allergenic potential from highly sensitising materials (e.g. beta-lactams), biological preparations (e.g. from live organisms), certain additional products such as certain hormones (e.g. sex hormones), certain cytotoxics, certain highly active drugs, and non-medicinal products.

Further guidance can be found in Chapter 5 on Production and in Annex 2 on Biological Product, Annex 3 on Medicinal Gases, and Annex 9 on Radiopharmaceutical.

3.11 Premises should preferably be laid out in such a way as:
a) to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations, the requisite cleanliness levels;
b) to avoid crowding and disorder; and
c) to allow effective communication and supervision.

3.12 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

3.13 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

3.14 Konstruksi lantai di area pengolahan hendaklah dibuat dari bahan kedap rembesan, permukaan rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat serta efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan hendaklah berbentuk lengkungan.

3.14 The floor in processing areas should be made of impervious materials, laid to an even surface and should allow prompt and efficient removal of any spillages. The coving of junctions between walls and floors in processing areas is necessary.

3.15 Pipa, fiting lampu, titik ventilasi dan instalasi layanan lain hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindarkan pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan pemeliharaan, sedapat mungkin hendaklah dapat diakses dari luar area produksi.

3.15 Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and installed in such a way to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the production areas.

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.

3.16 Exposed pipes should not touch walls but be suspended from or be supported by brackets, sufficiently separated to allow thorough cleaning.

3.17 Instalasi rangka atap, pipa dan saluran udara yang terpapar ke dalam ruangan hendaklah dihindarkan. Apabila tidak terhindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut hendaklah dibuat dan diikuti.

3.17 Exposed overhead roof joints, pipes and ducts should be avoided. Where they are unavoidable, special cleaning procedures and schedules should be prepared and followed.

3.18 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi terhadap produk.

3.18 Air intakes and exhausts, and associated pipe work and ducting should be installed in such a way to avoid product contamination.

3.19 Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, didesain dan dilengkapi parit perangkap untuk mencegah alir balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu hendaklah dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.

3.19 Drains should be of adequate size, designed and equipped with trapped gullies to prevent back-flow. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.

3.20 Area produksi hendaklah diventilasi secara efektif dengan menggunakan fasilitas pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang, pengendali suhu dan, bila perlu, pengendali kelembaban udara sesuai kebutuhan produk yang diproses

3.20 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity appropriate both to the products handled and to the operations

dan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dampaknya terhadap lingkungan luar pabrik. Area produksi hendaklah dipantau secara teratur baik selama ada maupun tidak ada kegiatan produksi untuk memastikan pemenuhan terhadap spesifikasi desain.

undertaken within them and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.

3.21 Kelas kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat didasarkan pada jumlah maksimum partikulat udara dan jumlah maksimum mikroba udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan. Kelas kebersihan tersebut hendaklah disesuaikan dengan tingkat risiko terhadap produk yang dibuat.

3.21 Room cleanliness for the manufacture of medicinal product differentiated in accordance with the maximum permitted airborne particle and microbial concentration for each room cleanliness. The room cleanliness should be adjusted to the risk level of product manufactured.

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.

Grade A, B, C and D are room cleanliness for the manufacture of sterile products.
Requirements for the manufacture of sterile products are summarized in Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Kelas E adalah kelas kebersihan ruang untuk pengolahan produk nonsteril, dimana persyaratan jumlah maksimum partikulat udara pada kondisi nonoperasional adalah 3.520.000 partikel/m^3 untuk partikel ukuran ≥ 0,5 µm dan 29.000 untuk partikel ukuran ≥ 5 µm. Jumlah maksimum mikroba udara ditetapkan oleh industri berdasar kajian risiko dari jenis sediaan yang ditangani misal cair, krim, padat.

Grade E is room cleanliness for the manufacture of nonsterile products, where the requirements for the maximum permitted airborne particle in non-operational conditions are 3,520,000 particles/m^3 for particles size ≥ 0.5 µm and 29,000 for particles size ≥ 5 µm. The maximum permitted microbial concentration is determined based on risk assessment of the product dosage form to be handled, e.g. liquid, cream, solid.

3.22 Ruangan lain yang tidak diklasifikasikan menurut Butir 3.21 di atas, hendaklah dilindungi.

3.22 Other rooms that are not classified following Section 3.21 above, should be protected.

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.

3.23 In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

3.24 Fasilitas pengemasan obat hendaklah didesain secara khusus dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauran atau kontaminasi silang.

3.24 Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.

3.25 Area produksi hendaklah mendapat pencahayaan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.

3.25 Productions areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.

3.26 Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi.

3.26 In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production.

3.27 Pintu area produksi yang berhubungan langsung ke lingkungan luar, seperti pintu bahaya kebakaran, hendaklah ditutup rapat. Pintu tersebut hendaklah diamankan sedemikian rupa sehingga hanya dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai pintu ke luar. Pintu di dalam area produksi yang berfungsi sebagai barier terhadap kontaminasi silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.

3.27 Doors that lead from production areas directly to the outside, e.g. fire exits, should be sealed. They should be secured in such a way that they can be used only as an emergency exit. Where internal doors are a barrier to cross-contamination, they should be closed when not in use.

AREA PENYIMPANAN

STORAGE AREAS

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

3.28 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.

3.29 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; Secara khusus area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat pencahayaan yang cukup serta suhunya dipertahankan dalam batas yang ditetapkan.

3.29 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry and sufficiently lit and maintained within specified temperature limits.

3.30 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban) dibutuhkan, kondisi tersebut hendaklah disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.

3.30 Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

3.31 Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang masuk, bila diperlukan, sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.

3.31 Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Receptions areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.

3.32 Apabila status karantina dijamin dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personel yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.

3.32 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas should be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

3.33 Hendaklah disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau kontaminasi silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.

3.33 There should normally be a separate sampling area for starting materials in a controlled environment. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination. Adequate cleaning procedures should be in place for the sampling areas.

3.34 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik dari peredaran atau yang dikembalikan.

3.34 Segregated and locked areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials and products.

3.35 Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotik, obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan hendaklah disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotik dan obat berbahaya lain hendaklah disimpan di tempat terkunci.

3.35 Highly active materials and radioactive materials, narcotics, other dangerous drugs, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas. Narcotics and other dangerous drugs should be stored under lock.

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

3.36 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal products to its labelling and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials; particularly, labels should be stored under lock.

AREA PENGAWASAN MUTU

QUALITY CONTROL AREAS

3.37 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian biologi, mikrobiologi dan radioisotop hendaklah dipisahkan satu dengan yang lain.

3.37 Quality control laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed should be separated from each other.

3.38 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah pencampurbauran dan kontaminasi silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan catatan.

3.38 Quality control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, under controlled temperature), solvents, reagents and records.

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.

3.39 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture (humidity) and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

3.40 Desain laboratorium hendaklah memerhatikan kesesuaian bahan konstruksi yang dipakai, ventilasi dan pencegahan terhadap asap. Pasokan udara ke laboratorium hendaklah dipisahkan dari pasokan ke area produksi. Hendaklah dipasang unit pengendali udara yang terpisah untuk masing-masing laboratorium biologi, mikrobiologi dan radioisotop.

3.40 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

SARANA PENDUKUNG

ANCILLARY AREAS

3.41 Ruang istirahat dan kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu.

3.41 Rest and refreshment rooms should be separated from production and quality control laboratory areas.

3.42 Fasilitas untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet hendaklah disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area penyimpanan. Ruang ganti pakaian untuk area produksi hendaklah berada di area produksi namun terpisah dari ruang produksi.

3.43 Sedapat mungkin letak bengkel perbaikan dan pemeliharaan peralatan terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, asesori mesin dan perkakas bengkel di area produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan alat tersebut.

3.44 Sarana pemeliharaan hewan hendaklah diisolasi dengan baik terhadap area lain dan dilengkapi pintu masuk terpisah (akses hewan) serta fasilitas pengendali udara yang terpisah.

3.42 Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas. Changing rooms for production area should be located in production area but separated from production rooms.

3.43 Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

3.44 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI BANGUNAN-FASILITAS

3.45 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.

3.46 Hendaklah disediakan fasilitas yang memadai untuk penyimpanan pakaian personel dan milik pribadinya di tempat yang tepat.

3.47 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. fasilitas ini hendaklah memenuhi standar saniter.

3.48 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.

PREMISES CLEANING AND SANITATION

3.45 Premises used for manufacturing medicinal products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.

3.46 Suitable facilities should be provided in appropriate locations, for storage of employee clothing and personal property.

3.47 The preparation, storage and consumption of food and beverages should be restricted only to specific areas, such as lunch room. These facilities should meet sanitary standards.

3.48 Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the buildings and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.

3.49 Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mengkontaminasi peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.

3.50 Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah kontaminasi terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodentisida, insektisida dan fungisida hendaklah tidak digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.

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

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

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

3.49 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials should not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.

3.50 There should be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures should be designed to prevent the contamination of equipment, components, medicinal product containers, closures, packaging, labelling materials, or finished products and should be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides should not be used unless registered and used in accordance with the relevant regulation.

3.51 There should be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures should be followed.

3.52 Sanitation procedures should apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.

3.53 Special requirements for sterile products are covered in Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

.

BAB 4

PERALATAN

PRINSIP

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

DESAIN DAN KONSTRUKSI

4.1 Peralatan manufaktur hendaklah didesain, ditempatkan dan dikelola sesuai dengan tujuannya.

4.2 Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorbsi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar batas yang ditentukan.

4.3 Bahan yang diperlukan untuk peng-operasian alat khusus, misalnya pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan dengan bahan yang sedang diolah sehingga tidak memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, produk antara ataupun produk jadi.

4.4 Peralatan tidak boleh merusak produk akibat katup bocor, tetesan pelumas dan hal sejenis atau karena perbaikan, pemeliharaan, modifikasi dan adaptasi yang tidak tepat.

4.5 Peralatan manufaktur hendaklah didesain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut hendaklah dibersihkan sesuai prosedur tertulis yang rinci serta disimpan dalam

CHAPTER 4

EQUIPMENT

PRINCIPLE

Equipment used in manufacturing of medicinal products should be of appropriate design and construction, adequate size, suitably located and qualified in order that the quality designed into each medicinal product can be assured and reproducible on a batch-to-batch production basis and to facilitate its effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general any adverse effect on the quality of products.

DESIGN AND CONSTRUCTION

4.1 Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose.

4.2 Equipment surfaces coming into contact with any starting material, intermediate, bulk or finished product should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter its identity, quality or purity beyond the established limits.

4.3 Materials required for specific equipment operations, such as lubricants or coolants should not come into contact with any in-process materials so as to alter the identity, quality, or purity of starting material, intermediate, bulk or the finished product.

4.4 Equipment should not adversely affect the product through leaking valves, lubricant drips and the like; or through inappropriate repairs, maintenance, modifications or adaptations.

4.5 Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean

keadaan bersih dan kering.

and dry condition.

4.6 Peralatan pencucian dan pembersihan hendaklah dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber kontaminasi.

4.6 Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.

4.7 Peralatan produksi yang digunakan hendaklah tidak berakibat buruk pada produk. Bagian alat produksi yang bersentuhan dengan produk tidak boleh bersifat reaktif, aditif atau absorbtif yang dapat memengaruhi mutu dan berakibat buruk pada produk.

4.7 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

4.8 Semua peralatan khusus untuk pengolahan bahan mudah terbakar atau bahan kimia atau yang ditempatkan di area di mana digunakan bahan mudah terbakar, hendaklah dilengkapi dengan perlengkapan elektris yang kedap eksplosi serta dibumikan dengan benar.

4.8 All equipment designated for use with flammable substances or chemicals or in areas where flammable materials are used should be equipped with explosion-proof electrical parts and should be properly grounded.

4.9 Hendaklah tersedia alat timbang dan alat ukur dengan rentang dan ketelitian yang tepat untuk proses produksi dan pengawasan.

4.9 Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.

4.10 Peralatan untuk mengukur, menimbang, mencatat dan mengendalikan hendaklah dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut hendaklah disimpan.

4.10 Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.

4.11 Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi tidak boleh melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbes tidak boleh digunakan walaupun sesudahnya disaring kembali menggunakan filter khusus yang tidak melepaskan serat.

4.11 Filters for liquid filtration used in the processing of products should not release fibers into such products. An asbestos containing filter with or without subsequent use of a specific non-fiber releasing filter should not be used.

4.12 Pipa air suling, air deionisasi dan bila perlu pipa air lain untuk produksi hendaklah disanitasi sesuai prosedur tertulis. Prosedur tersebut hendaklah berisi rincian batas cemaran mikroba dan tindakan yang harus dilakukan.

4.12 Distilled, de-ionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitized according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

PEMASANGAN DAN PENEMPATAN

4.13 Peralatan hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah risiko kesalahan atau kontaminasi.

4.14 Peralatan satu sama lain hendaklah ditempatkan pada jarak yang cukup untuk menghindarkan kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan kecampurbauran produk.

4.15 Semua sabuk (*belt*) dan *pulley* mekanis terbuka hendaklah dilengkapi dengan pengaman.

4.16 Air, uap dan udara bertekanan atau vakum serta saluran lain hendaklah dipasang sedemikian rupa agar mudah diakses pada tiap tahap proses. Pipa hendaklah diberi penandaan yang jelas untuk menunjukkan isi dan arah aliran.

4.17 Tiap peralatan utama hendaklah diberi tanda dengan nomor identitas yang jelas. Nomor ini dicantumkan di dalam semua perintah dan catatan bets untuk menunjukkan unit atau peralatan yang digunakan pada pembuatan bets tersebut kecuali bila peralatan tersebut hanya digunakan untuk satu jenis produk saja.

4.18 Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, hendaklah dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

INSTALLATION AND LOCATION

4.13 Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

4.14 Equipment should be located at a sufficient distance from other equipment to avoid congestion and to ensure that products do not become admixed or confused with one another.

4.15 All open mechanical belts and pulleys should be equipped with safety guards.

4.16 Water, steam and pressure or vacuum and other lines should be installed so as to be easily accessible during all phases of operation. Fixed pipe work should be clearly labeled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

4.17 Each piece of major equipment should be clearly marked with an identifying number. This number will be used on all batch directions to designate the particular unit or apparatus used it that specific batch. Exception is made where a piece of equipment is solely used for one type of product.

4.18 Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labeled as defective.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

4.19 Setelah digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan baik bagian luar maupun bagian dalam sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari bets sebelumnya telah dihilangkan.

EQUIPMENT CLEANING AND SANITATION

4.19 Equipment should be cleaned both inside and outside after use according to established procedure and should be kept or stored in a clean condition and be checked for cleanliness prior to each use to ensure that all products or materials from the previous batch are removed.

4.20 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko kontaminasi produk.

4.21 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.

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

4.23 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.

4.24 Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap kontaminasi mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan.

4.20 Vacuum or wet cleaning methods are to be preferred. Compressed air and brushes should be used with care and avoided if possible, as they increase the risk of product contamination.

4.21 Cleaning and storing of mobile equipment and storing of cleaning materials should be done in rooms separated from processing areas.

4.22 Written procedures in sufficient detail should be established, validated and followed for cleaning and sanitizing equipment and containers used in the manufacture of medicinal products. These procedures should be designed to prevent equipment contamination by cleaning or sanitizing agents and should at least include responsibility for cleaning, cleaning schedule, method, equipment and materials used in cleaning operations, the method of disassembling and reassembling equipment as appropriate to assure proper cleaning and where necessary sterilization, removal of previous batch identification, protection of clean equipment from contamination prior to use.

4.23 Record of cleaning, sanitizing, sterilization and inspection prior to use should be kept properly.

4.24 Disinfectants and detergents should be monitored for microbiological contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilized.

PEMELIHARAAN

4.25 Peralatan hendaklah dipelihara sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau kontaminasi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.

4.26 Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan tidak boleh menimbulkan risiko terhadap mutu produk.

4.27 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat penguji suhu hendaklah dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.

4.28 Prosedur tertulis untuk pemeliharaan peralatan hendaklah dibuat dan dipatuhi.

4.29 Pelaksanaan pemeliharaan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat ditulis dalam catatan bets.

4.30 Peralatan dan alat bantu hendaklah dibersihkan, disimpan, dan bila perlu disanitasi dan disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau sisa bahan dari proses sebelumnya yang akan memengaruhi mutu produk termasuk produk antara di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang telah ditentukan.

4.31 Bila peralatan digunakan untuk membuat produk secara kontinu dan secara kampanye pada bets yang berurutan dari produk dan produk antara yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: hasil urai atau tingkat mikroba yang melebihi batas).

MAINTENANCE

4.25 Equipment should be maintained at appropriate intervals to prevent malfunctions or contaminations which could alter the identity, quality, or purity of the product.

4.26 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

4.27 Coolants, lubricants and other chemicals such as thermal probe solutions should be evaluated and approved by a formal process.

4.28 Written procedures should be established and followed for maintenance of equipment.

4.29 A written record of major equipment maintenance and use should be included in individual equipment logs which also identifies the date, time, product, strength and batch or lot number of each batch processed. For equipment used solely for one product the record can be included in the production batch records.

4.30 Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carryover of a material that would alter the quality of product and intermediates beyond the official or other established specifications.

4.31 Where equipment is assigned to continuous production and campaign production of successive batches of the same product and intermediates, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build up and carry over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of microorganisms).

4.32 Peralatan umum (tidak dikhususkan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi-silang.

4.32 Non-dedicated equipment should be cleaned between productions of different products to prevent cross-contamination.

4.33 Peralatan hendaklah diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.

4.33 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.

4.34 Buku log untuk peralatan utama dan kritis hendaklah dibuat untuk pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personel yang melakukan kegiatan tersebut.

4.34 Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, cleaning, including the dates and identity of people who carried these operations out.

BAB 5

PRODUKSI

PRINSIP

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

UMUM

5.1 Produksi hendaklah dilakukan dan disupervisi oleh personel yang kompeten.

5.2 Seluruh penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.

5.3 Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Wadah hendaklah dibersihkan di mana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.

5.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.

5.5 Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.

CHAPTER 5

PRODUCTION

PRINCIPLE

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practices in order to provide assurance of consistently yielding medicinal products which conform to the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorizations.

GENERAL

5.1 Production should be performed and supervised by competent people.

5.2 All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

5.3 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Container should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed data.

5.4 Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.

5.5 Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.

5.6 Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penerimaan bahan awal.

5.6 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

5.7 Semua bahan dan produk jadi hendaklah disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara rapi dan teratur untuk memudahkan segregasi antar bets dan rotasi stok.

5.7 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashioned to permit batch segregation and stock rotation.

5.8 Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.

5.8 Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

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.

5.9 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

5.10 Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap kontaminasi mikroba atau kontaminasi lain pada tiap tahap pengolahan.

5.10 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.

5.11 Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat berbahaya, mencakup bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.

5.11 When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly hazardous, including highly active or sensitising materials.

5.12 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai hendaklah diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini hendaklah juga menyebutkan tahap proses produksi.

5.12 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.

5.13 Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah

5.13 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the

ditetapkan. Label berwarna sering kali sangat membantu untuk menandakan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).

5.14 Pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer bahan dan produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar.

5.15 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada persetujuan tertulis dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.

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

BAHAN AWAL

5.17 Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, beserta pembelian dan penerimaannya, hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu industri farmasi. Tingkat pengawasan hendaklah proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan, dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan, dan penggunaan akhir di mana bahan tersebut digunakan dalam obat. Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok/bahan hendaklah disimpan. Personel yang terlibat dalam kegiatan ini hendaklah memiliki pengetahuan terkini tentang pemasok, rantai pasokan, dan risiko yang terkait. Jika memungkinkan, bahan awal hendaklah dibeli langsung dari pabrik pembuat.

company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean, etc).

5.14 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of materials and products from one area to another are connected in a correct manner.

5.15 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by the head of Quality Management (Quality Assurance) with the involvement of the Quality Control Department when appropriate.

5.16 Access to production premises should be restricted to authorised personnel.

STARTING MATERIALS

5.17 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier/ material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material.

5.18 Persyaratan mutu bahan awal yang ditetapkan oleh pabrik pembuat hendaklah didiskusikan dan disepakati bersama pemasok. Aspek produksi, pengujian dan pengawasan yang tepat, termasuk persyaratan penanganan, pelabelan, persyaratan pengemasan dan distribusi, serta prosedur keluhan, penarikan dan penolakan hendaklah didokumentasikan dalam perjanjian mutu atau spesifikasi yang resmi.

5.19 Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa hendaklah dicatat. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal kedaluwarsa bila ada.

5.20 Untuk persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan aktif dan eksipien, diperlukan hal-hal berikut:

Bahan aktif

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

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

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

5.18 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification.

5.19 All incoming, outgoing and remaining materials should be recorded. The record should contain information on supplies, batch or lot number, date of receipt or issuance, date of release and date of expiry if any.

5.20 For the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients, the following is required:

Active substances

Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the manufacturer of the medicinal product.

Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with Good Manufacturing Practice and Good Distribution Practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself/herself or through an entity acting on his/her behalf under a

bawah suatu kontrak.

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

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

Eksipien

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

5.21 Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi hendaklah tidak dipakai.

5.22 Tiap penerimaan atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas penerimaan atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk

contract.

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross-contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.

Excipients

Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment. The quality risk assessment may reference to the PIC/S guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use or other international guide.

5.21 Before release for use, each starting material employed should be in compliance with its specification and labelled with the name designated in the specification. Unauthorized abbreviations, codes or names should not be used.

5.22 Each delivery or batch of starting materials should be assigned a reference number which will identify the delivery or batch throughout storage and processing. This number should appear on the labels of the containers and permit access to

memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang penerimaan atau bets yang akan diperiksa.

5.23 Apabila dalam satu penerimaan terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.

5.24 Pada tiap penerimaan bahan awal, hendaklah dilakukan pemeriksaan keutuhan wadah termasuk terhadap segel penanda kerusakan dan kesesuaian antara catatan pengiriman, pesanan pembelian, label pemasok dan pabrik pembuat yang disetujui serta informasi pemasok yang dikelola oleh pabrik pembuat obat. Pemeriksaan pada setiap penerimaan hendaklah didokumentasikan. Sampel bahan awal hendaklah diambil oleh personel dengan metode yang disetujui oleh kepala Pengawasan Mutu.

5.25 Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi. Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri.

5.26 Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu penerimaan berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.

5.27 Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.

5.28 Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
- nama bahan dan bila perlu nomor

records which will enable full details of the delivery or batch to be checked.

5.23 Different batches within one delivery should be regarded as separate batches for sampling, testing and release purposes.

5.24 For each delivery of starting material the containers should be checked for integrity of package, including tamper evident seal where relevant, and for correspondence between the delivery note, the purchase order, the supplier's labels and approved manufacturer and supplier information maintained by the medicinal product manufacturer. The receiving checks on each delivery should be documented. The starting material should be sampled by personnel and methods approved by the head of Quality Control.

5.25 The sample should be tested for compliance with the starting material specifications. In certain circumstances, partial or entire compliance with specifications may be demonstrated by the possession of a certificate of analysis supported by first-hand assurance of identity.

5.26 Steps should be taken to provide assurance that all containers in a delivery contain the correct starting material, and to safeguard against mislabelling of the containers by the supplier.

5.27 Deliveries of starting materials should be held in quarantine until approved and released for use on the authority of the head of Quality Control.

5.28 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:
- the designated name of product

kode bahan;

- nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
- status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak); dan
- tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.

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

5.29 Untuk menjamin identitas isi bahan awal dari tiap wadah hendaklah dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya hendaklah diidentifikasi (Lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.12 – 7.14).

5.30 Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan hanya oleh personel yang ditunjuk oleh kepala bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan). Bila status bahan mengalami perubahan, maka label penunjuk status hendaklah juga diubah.

5.31 Stok bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.

5.32 Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan atau tanggal uji ulang yang boleh digunakan. Uji ulang hendaklah dilakukan mengikuti spesifikasi awal.

and the internal code reference where applicable;

- a batch/control number given at receipt;
- where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected); and
- where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

When fully validated computerized storage systems are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label.

5.29 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 7 Quality Control, Section 7.12 – 7.14).

5.30 Labels indicating status should only be attached to starting materials by persons appointed by the person responsible for Quality Control. Such labels should be of a nature or form which prevents confusion with any similar labels previously used by the material supplier (e.g. they should bear the company name or logo). As the status of the material changes, the status-labels should be changed accordingly.

5.31 Stock of starting materials should be inspected at intervals to ensure that the containers are properly closed and labelled, and in good condition.

5.32 Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their shelf-life or retest date should be used. Retest should be performed followed the original specification.

5.33 Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikondisikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya hendaklah disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.

5.34 Penyerahan bahan awal hendaklah dilakukan hanya oleh personel yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan stok bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi stok dapat dilakukan.

5.35 Industri farmasi bertanggung jawab atas pengujian bahan awal[1] 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 identifikasi[2] sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

[1]pendekatan serupa hendaklah diterapkan pada bahan pengemas sebagaimana tercantum dalam Butir 5.117

[2]Uji identitas bahan awal hendaklah dilakukan sesuai dengan metode dan spesifikasi pada dokumen registrasi yang relevan.

5.36 Alasan untuk mengalihdayakan pengujian hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan. Persyaratan berikut hendaklah dipenuhi:

a) perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap pengendalian distribusi (transportasi, kegiatan penjualan partai besar, penyimpanan dan pengiriman) untuk memelihara karakteristik mutu bahan awal dan untuk memastikan bahwa hasil pengujian tetap sesuai untuk bahan yang dikirim;

b) pabrik pembuat obat hendaklah melakukan audit, baik dilakukan sendiri maupun oleh pihak ketiga, pada interval yang tepat

5.33 Starting materials, particularly those which may deteriorate on exposure to heat, should be stored in strictly air conditioned rooms; materials sensitive to humid and/or light should be stored in appropriately controlled condition.

5.34 Starting materials should be issued for use only by an authorized person using an approved procedure. Stock record should be maintained so that stock reconciliations can be made.

5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting Materials[1] as described in the marketing authorisation dossier. They can utilise partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing[2] according to chapter 7 Quality Control.

[1]A similar approach should apply to packaging materials as stated in Section 5.117

[2]Identity testing of starting materials should be performed according to the methods and the specifications of the relevant marketing authorisation dossier.

5.36 The rationale for the outsourcing of this testing should be justified and documented. The following requirements should be fulfilled:

a) special attention should be paid to the distribution controls (transport, wholesaling, storage and delivery) in order to maintain the quality characteristics of the starting materials and to ensure that test results remain applicable to the delivered material;

b) the medicinal product manufacturer should perform audits, either itself or via third parties, at appropriate intervals

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;

based on risk at the site(s) carrying out the testing (including sampling) of the starting materials in order to assure compliance with Good Manufacturing Practice and with the specifications and testing methods described in the marketing authorisation dossier;

c) sertifikat analisis yang diberikan oleh pabrik pembuat/pemasok bahan awal hendaklah ditandatangani oleh orang yang ditunjuk terkualifikasi dan memiliki pengalaman yang sesuai. Tanda tangan tersebut memastikan bahwa setiap bets telah diperiksa pemenuhannya terhadap spesifikasi produk yang disepakati kecuali jika kepastian ini diberikan secara terpisah. Tanda tangan elektronik yang tervalidasi dapat diterima;

c) the certificate of analysis provided by the starting material manufacturer/supplier should be signed by a designated person with appropriate qualifications and experience. The signature assures that each batch has been checked for compliance with the agreed product specification unless this assurance is provided separately. Validated electronic signature can be accepted;

d) pabrik pembuat obat hendaklah memiliki pengalaman yang sesuai dalam menangani pabrik pembuat bahan awal (termasuk pengalaman dalam menangani pemasok). Pengalaman yang dimaksud termasuk penilaian bets yang diterima sebelumnya dan riwayat kepatuhan sebelum dilakukan pengurangan pengujian *in-house*. Setiap perubahan signifikan dalam proses pembuatan atau pengujian hendaklah dipertimbangkan;

d) the medicinal product manufacturer should have appropriate experience in dealing with the starting material manufacturer (including experience via a supplier) including assessment of batches previously received and the history of compliance before reducing in-house testing. Any significant change in the manufacturing or testing processes should be considered;

e) pabrik pembuat obat hendaklah juga melakukan (atau melalui laboratorium kontrak yang disetujui) analisis lengkap pada interval yang tepat berdasarkan risiko dan membandingkan hasilnya dengan sertifikat analisis bahan dari pabrik pembuat atau pemasok untuk memeriksa keandalannya. Bila pada pengujian ini teridentifikasi ketidaksesuaian hasil analisis, hendaklah dilakukan investigasi dan diambil tindakan yang tepat. Keberterimaan seluruh sertifikat analisis dari pabrik pembuat atau

e) the medicinal product manufacturer should also perform (or via a separately approved contract laboratory) a full analysis at appropriate intervals based on risk and compare the results with the material manufacturer's or supplier's certificate of analysis in order to check the reliability of the latter. Should this testing identify any discrepancy then an investigation should be performed and appropriate measures taken. The acceptance of certificates of analysis from the material manufacturer or supplier should

pemasok bahan hendaklah dihentikan sampai investigasi dan tindakan tersebut telah dituntaskan.

be discontinued until these measures are completed.

5.37 Penimbangan bahan awal hendaklah dilakukan oleh personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis untuk memastikan bahan yang benar yang ditimbang atau diukur dengan akurat ke dalam wadah yang bersih dan diberi label dengan benar.

5.37 Starting materials should only be dispensed by a designated person, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.

5.38 Setiap bahan yang ditimbang atau diukur hendaklah diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.

5.38 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

5.39 Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap bets hendaklah dikumpulkan dan diberi label jelas

5.39 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

5.40 Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.

5.40 Weighing equipment should be verified daily prior to use as accurate and should have capacity, accuracy and precision appropriate to the amount of material to be weighed.

VALIDASI

VALIDATION

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

5.41 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.

5.42 Apabila suatu formula pembuatan atau metode preparasi baru diadopsi, hendaklah diambil langkah untuk membuktikan prosedur tersebut cocok untuk pelaksanaan produksi rutin, dan bahwa proses yang telah ditetapkan dengan menggunakan bahan dan peralatan yang telah ditentukan, akan senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu.

5.42 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.

5.43 Perubahan signifikan terhadap proses pembuatan termasuk perubahan peralatan atau bahan yang dapat memengaruhi mutu produk dan atau

5.43 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality

reprodusibilitas proses hendaklah divalidasi.

5.44 Hendaklah secara kritis dilakukan revalidasi berkala untuk memastikan bahwa proses dan prosedur tetap mampu mencapai hasil yang diinginkan.

PENCEGAHAN KONTAMINASI SILANG

5.45 Pada umumnya, pembuatan produk nonobat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk pembuatan obat, namun, jika ada justifikasi, hal tersebut dapat diperbolehkan selama tindakan untuk mencegah kontaminasi silang yang dijelaskan pada butir selanjutnya serta pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas dapat diterapkan. Pembuatan dan/atau penyimpanan racun teknis, seperti pestisida (kecuali jika digunakan untuk pembuatan obat) dan herbisida, tidak boleh dilakukan di area yang digunakan untuk pembuatan dan/atau penyimpanan produk obat.

5.46 Kontaminasi bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain hendaklah dicegah. Risiko kontaminasi silang ini dapat timbul akibat tidak terkendali debu, gas, uap, aerosol, bahan genetis atau organisme dari bahan aktif, bahan lain (bahan awal maupun yang sedang diproses), dan produk yang sedang diproses, residu yang tertinggal pada alat, dan pakaian kerja serta kulit operator. Risiko tersebut di atas hendaklah dinilai. Tingkat risiko kontaminasi dapat bervariasi tergantung dari sifat kontaminan dan produk yang terkontaminasi. Di antara kontaminan yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, hormon tertentu, bahan sitotoksik, dan bahan lain berpotensi tinggi. Produk yang paling terpengaruh oleh

and/or the reproducibility of the process should be validated.

5.44 Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION

5.45 Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 Premises can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and/or storage of medicinal products.

5.46 Contamination of a starting material or of a product by another material or product should be prevented. This risk of accidental cross-contamination resulting from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other materials (starting or in-process), and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing, skin, should be assessed. The significance of this risk varies with the nature of the contaminant and that of the product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. Products in which cross-contamination is likely to be

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

5.47 Kontaminasi silang hendaklah dicegah dengan memerhatikan desain bangunan-fasilitas dan peralatan seperti yang dijelaskan masing-masing dalam Bab 3 Bangunan-Fasilitas dan Bab 4 Peralatan. Pencegahan kontaminasi silang hendaklah didukung dengan memerhatikan desain proses dan pelaksanaan tindakan teknis atau tindakan terorganisasi yang relevan, termasuk proses pembersihan yang efektif, untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang.

5.48 Proses Manajemen Risiko Mutu, yang mencakup evaluasi potensi dan toksikologi, hendaklah digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko kontaminasi silang pada produk yang dibuat. Faktor - seperti desain dan penggunaan fasilitas/peralatan, alur personel dan bahan, pengendalian mikrobiologi, karakteristik fisikokimia bahan aktif, karakteristik proses, proses pembersihan dan kemampuan analitis relatif terhadap batas relevan yang ditetapkan dari evaluasi produk - hendaklah juga diperhitungkan. Hasil dari proses Manajemen Risiko Mutu hendaklah menjadi dasar untuk menentukan kebutuhan dan sejauh mana bangunan-fasilitas dan peralatan harus dikhususkan untuk 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

most significant are those administered by injection or applied to open wounds and those given in large doses and/or over a long time. However, contamination of all products poses a risk to patient safety dependent on the nature and extent of contamination.

5.47 Cross-contamination should be prevented by attention to design of the premises and equipment as described in Chapter 3 Premises and Chapter 4 Equipment. This should be supported by attention to process design and implementation of any relevant technical or organizational measures, including effective and reproducible cleaning processes to control risk of cross-contamination.

5.48 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors - including facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physicochemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products - should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production

justifikasi.

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

Tindakan teknis

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

area within a multiproduct facility, where justified.

5.49 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

Technical Measures

a) Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
b) self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
c) design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;
d) use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment;
e) use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
f) controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction;
g) dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;
h) use of single use disposable technologies;
i) use of equipment designed for ease of cleaning;
j) appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;

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.

k) minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
l) use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
m) for common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.

Tindakan Terorganisasi

a) Pendedikasian seluruh fasilitas pembuatan atau area produksi terkungkung secara kampanye (yang didedikasikan melalui pemisahan berdasarkan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang keefektifannya telah divalidasi;
b) penggunaan pakaian pelindung khusus di area di mana diproses produk yang berisiko tinggi terhadap kontaminasi silang;
c) verifikasi pembersihan setelah setiap kampanye produk hendaklah dipertimbangkan sebagai alat pendeteksi untuk mendukung keefektifan Manajemen Risiko Mutu untuk produk yang dianggap memberikan risiko lebih tinggi;
d) tergantung pada risiko kontaminasi, verifikasi pembersihan permukaan yang tidak kontak dengan produk dan pemantauan udara di dalam area pembuatan dan/atau daerah yang bersebelahan untuk menunjukkan efektivitas tindakan pengendalian terhadap kontaminasi udara atau kontaminasi melalui transfer mekanis;
e) tindakan khusus untuk penanganan limbah, air bilasan yang terkontaminasi dan pakaian kotor;
f) pencatatan terhadap tumpahan, kejadian tidak sengaja atau penyimpangan prosedur;
g) desain proses pembersihan untuk bangunan-fasilitas dan peralatan sedemikian rupa sehingga proses

Organisational Measures

a) Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
b) keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
c) cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;
d) depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
e) specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;
f) recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
g) design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in

pembersihan tersebut tidak menyebabkan risiko kontaminasi silang;

h) desain catatan rinci untuk proses pembersihan untuk pemastian penyelesaian pembersihan sesuai dengan prosedur yang disetujui dan penggunaan label status bersih pada peralatan dan area pembuatan;
i) penggunaan area pencucian umum secara kampanye;
j) supervisi perilaku kerja untuk memastikan efektivitas pelatihan dan kepatuhan dengan prosedur terkait.

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

SISTEM PENOMORAN BETS/LOT

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

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

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

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

themselves do not present a cross-contamination risk;

h) design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;
i) use of common general wash areas on a campaign basis;
j) supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.

5.50 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.

BATCH AND LOT NUMBERING SYSTEM

5.51 There should be a system describing the details of the batch and lot numbering set up with the objective of ensuring that each batch or lot intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch or lot number.

5.52 A batch and lot numbering system applied to a processing stage and to the respective packaging stage should be relate to each other.

5.53 The batch and lot numbering system should be defined to assure that the same batch or lot number will not be repeatedly used.

5.54 Batch or lot numbers allocation should be immediately recorded in a logbook. The record should include date of allocation, product identity and size of batch or lot.

PENIMBANGAN - PENYERAHAN

5.55 Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi serta rekonsiliasi yang lengkap. Pengendalian terhadap pengeluaran bahan dan produk tersebut untuk produksi, dari gudang, area penyerahan, atau antar bagian produksi, adalah sangat penting.

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

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

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

5.59 Untuk menghindarkan terjadi kecampurbauran, kontaminasi silang, kehilangan identitas dan ketidakjelasan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu bets saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan hendaklah diangkut dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikut.

5.60 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal

DISPENSING

5.55 The weighing or counting and dispensing of starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products are considered as part of the production cycle and require complete documentation and reconciliation. The controls governing issuance of these materials for production, from warehouse, dispensing area, or from within the production department, are of critical importance.

5.56 The method for handling, weighing, counting and dispensing starting materials, packaging materials, intermediate products, and bulk products should be included in written procedures.

5.57 All issuance of starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products including those for additional materials for production orders already dispensed should be properly documented.

5.58 Only starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products which have been released by the Quality Control and which are within their shelf-life can be dispensed.

5.59 To avoid mix-up, cross-contamination, loss of identity and confusion, only the relevant starting materials, intermediate products and bulk products may be located within the dispensing areas. After weighing, dispensing and labelling, the starting materials, intermediate products and bulk products should be transported and stored in a manner that will preserve its integrity until further processing.

5.60 Prior to weighing and dispensing each container of starting materials should

hendaklah diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.

be checked for proper labelling, including the approvals label from quality control.

5.61 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.

5.61 Capacity, accuracy and precision of weighing and measuring equipment used should be appropriate to the amount of materials to be weighed or measured.

5.62 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personel yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.

5.62 For any weighing or measuring operation two persons should independently verify the correctness of the identity and amount of weighed or measured material and the verification recorded.

5.63 Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dipertahankan kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril hendaklah ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).

5.63 Weighing and dispensing areas should be maintained in a clean condition. Sterile starting materials to be used for sterile products should be weighed and dispensed in the sterile area (see Glossary: Sterile Room).

5.64 Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.

5.64 Weighing and dispensing operations should be carried out with suitably clean equipment.

5.65 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke area produksi.

5.65 Dispensed starting materials, intermediate and bulk products should be rechecked for accuracy and signed by the production supervisor prior to delivery to the production area.

5.66 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap bets hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang jelas.

5.66 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

PENGEMBALIAN

RETURNS

5.67 Semua bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang dikembalikan ke gudang penyimpanan hendaklah didokumentasikan dengan benar dan direkonsiliasi.

5.67 All starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products returned to storage areas should be properly documented and reconciled.

5.68 Bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan tidak boleh

5.68 Starting materials, packaging materials, intermediate and bulk

dikembalikan ke gudang penyimpanan kecuali memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

OPERASI PENGOLAHAN – PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN

5.69 Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.

5.70 Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya kecampurbauran atau kontaminasi silang.

5.71 Kondisi lingkungan di area pengolahan hendaklah dipantau dan dikendalikan agar selalu berada pada tingkat yang dipersyaratkan untuk kegiatan pengolahan. Sebelum kegiatan pengolahan dimulai hendaklah diambil langkah untuk memastikan area pengolahan dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengolahan yang akan dilakukan.

5.72 Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.

5.73 Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dijustifikasi dan dilaporkan.

5.74 Wadah dan tutup yang dipakai untuk bahan yang akan diolah, produk antara dan produk ruahan hendaklah bersih dan dibuat dari bahan yang tepat sifat dan jenisnya untuk melindungi produk atau bahan terhadap kontaminasi atau kerusakan.

products should not be returned to storage areas unless they meet their defined specification.

PROCESSING OPERATIONS – INTERMEDIATES AND BULK PRODUCTS

5.69 All materials utilized in processing should be checked before use.

5.70 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

5.71 The environment of an area should be monitored and controlled to the degree required for the operation to be performed. Before any processing operation begins steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting material, product, or document not required for the current operation.

5.72 All equipment employed in processing should be checked before use. Equipment should be certified in writing as clean before use.

5.73 All operations should be performed in accordance with the written procedures. Any deviation should be justified and reported.

5.74 Containers and closures used for materials a waiting processing, for intermediate products and for bulk products should be clean and of a nature and type which prevent contamination or deterioration of the product or material.

5.75 Semua wadah dan peralatan yang berisi produk antara hendaklah diberi label dengan benar yang menunjukkan tahap pengolahan. Sebelum label ditempelkan, semua penandaan terdahulu hendaklah dihilangkan.

5.75 All containers and equipment holding intermediate products should be properly labelled as to identify the stage of processing. Before applying the labels, all inappropriate labels or marks previously applied should be completely removed.

5.76 Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label dan disimpan dalam kondisi yang tepat.

5.76 All intermediate and bulk products should be properly labelled and kept under appropriate conditions.

5.77 Proses kritis hendaklah divalidasi (lihat “Validasi” pada Bab ini)

5.77 Critical processes should be validated (see "Validation" in this Chapter).

5.78 Semua pengawasan selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.

5.78 All required in-process controls should be accurately recorded at the time of performance.

5.79 Hasil nyata tiap tahap pengolahan bets hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.

5.79 The actual yield of each processing step of a production batch should be recorded and checked against the theoretical yield.

5.80 Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar hendaklah dicatat dan diinvestigasi.

5.80 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

5.81 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.

5.81 Storage time limit and condition of in-process materials should be defined and established.

5.82 Untuk sistem kritis yang tergantung pada operasi komputer hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

5.82 Critical computer-dependent systems should have alternate systems available in the event of a system failure.

BAHAN DAN PRODUK KERING

DRY MATERIALS AND PRODUCTS

5.83 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan kontaminasi-silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan bangunan-fasilitas dan peralatan. Apabila layak hendaklah dipakai sistem pembuatan tertutup atau metode lain yang sesuai.

5.83 To overcome problem of dust control and cross-contamination created in handling of dry materials and products special attention is needed in the design, maintenance and use of premises and equipment. Enclosed dust-containing production systems or other suitable methods should be employed if feasible.

5.84 Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi terhadap produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menahan debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.

5.84 Effective air-extraction systems should be installed with discharge points situated to avoid contamination of other products or processes. Effective filtration or other appropriate systems should be installed to retain dust. Tablet and capsule dedusting devices are recommended.

5.85 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap kontaminasi serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.

5.85 To protect against contamination of the product by fragments of metal or glass special care should be taken. Use of glass equipment is to be avoided. Screens and sieves should be checked for wear or breakage before and after each use.

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

5.86 Care should be taken to guard against tablets or capsules which may lodge and remain undetected in equipment, counters or bulk containers.

Pencampuran dan Granulasi

Mixing and Granulating

5.87 Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem pengendali debu, kecuali digunakan sistem tertutup.

5.87 Unless operated as a closed system, mixing, sifting and blending equipment should be fitted with a dust control system.

5.88 Parameter operasional yang kritis (misal: waktu, kecepatan dan suhu) untuk tiap proses pencampuran, pengadukan dan pengeringan hendaklah tercantum dalam dokumen produksi induk, dan dipantau selama proses berlangsung serta dicatat dalam catatan bets.

5.88 Critical operating parameters (e.g. time, speed and temperature) for each mixing, blending and drying operation should be laid down in the master production document, monitored during processing and recorded in the batch records.

5.89 Kantong filter yang dipasang pada mesin pengering *fluid bed* tidak boleh dipakai untuk produk yang berbeda tanpa pencucian lebih dahulu. Untuk produk yang berisiko tinggi atau yang dapat menimbulkan sensitisasi hendaklah digunakan kantong filter khusus bagi masing-masing produk. Udara yang masuk ke dalam alat pengering ini hendaklah disaring.

5.89 Filter bags fitted to fluid bed dryers should not be used for different products, without being washed between use. With certain highly potent or sensitizing products, bags specific to one product only should be used. Air entering the drier should be filtered. Steps should be taken to prevent cross-contamination by dust in the air leaving the drier.

Hendaklah dilakukan tindakan pengamanan untuk mencegah kontaminasi silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.

5.90 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko kontaminasi atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.

5.90 Solutions or suspensions should be made and used in a manner which minimizes the risk of contamination or microbial growth.

Pencetakan Tablet

Tablet Compression

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

5.91 Tablet compressing machines should be provided with effective dust control facilities and be situated to avoid product mix-up. Unless the same product is being made on each machine, or unless the compressing machine itself provides its own enclosed air controlled environment, the machines should be situated in separate cubicles.

5.92 Untuk mencegah kecampurbauran perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.

5.92 There should be a suitable physical, procedural and labelling control to prevent mix-up.

5.93 Hendaklah selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.

5.93 Accurate calibrated check weighing equipment should be readily available and used for in-process monitoring of tablets weights.

5.94 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam bets tablet yang bersangkutan.

5.94 Tablets removed from a compressing cubicle or station for testing or other purposes should not be returned to the batch.

5.95 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan hendaklah ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada Catatan Pengolahan Bets.

5.95 Rejected or discarded tablets should be placed in containers clearly identifying them as such and the quantity recorded in the Batch Processing Record.

5.96 Tiap kali sebelum dan setelah dipakai, *punch and die* hendaklah diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian hendaklah disimpan.

5.96 Punches and dies should be examined before and after each use for wear and compliance with specification. A record of their use should be maintained.

Penyalutan

5.97 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan memiliki mutu yang tepat.

5.98 Larutan penyalut hendaklah dibuat dan digunakan dengan cara sedemikian rupa untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba. Pembuatan dan pemakaian larutan penyalut hendaklah didokumentasikan.

Coating

5.97 Air supplied to coating pans for drying purposes should be filtered and of suitable quality.

5.98 Coating solutions should be made and used in a manner which will minimize the risk microbial growth. Their preparation and use should be documented.

Pengisian Kapsul Keras

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

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

Hard Capsule Filling

5.99 Empty capsule shells should be regarded as starting materials and treated accordingly. They should be stored under conditions which will prevent drying and brittleness or other effects of moisture.

5.100 Requirements in Sections 5.91 - 5.95 of Tablet Compression also apply to hard capsule filling.

Penandaan Tablet Salut dan Kapsul

5.101 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindarkan kecampurbauran selama proses penandaan tablet salut dan kapsul. Bilamana dilakukan penandaan pada produk atau bets yang berbeda dalam saat yang bersamaan hendaklah dilakukan pemisahan yang memadai.

5.102 Tinta yang digunakan untuk penandaan hendaklah yang memenuhi persyaratan bahan makanan.

5.103 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindarkan kecampur-bauran selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.

Coated Tablet and Capsule Printing

5.101 Special care should be taken to avoid product mix-up during any printing of coated tablets and capsule. Where different products or different batches of the same product are printed at the same time, the operations should be adequately segregated.

5.102 The printing ink should be an edible ink.

5.103 Care should be taken to avoid mix-up during the inspection, sorting and polishing of capsules and tablets.

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (nonsteril)

5.104 Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau kontaminan lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.

5.105 Penggunaan sistem tertutup untuk produksi dan transfer sangat dianjurkan; area produksi di mana produk atau wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan hendaklah diberi ventilasi yang efektif dengan udara yang disaring.

5.106 Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.

5.107 Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit mungkin ada sambungan-mati (*dead-legs*) atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan proliferasi mikroba.

5.108 Penggunaan peralatan dari kaca hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.

5.109 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Pemeliharaan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindarkan proliferasi mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.

LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS (non-sterile)

5.104 Liquids, creams and ointments may be particularly susceptible to microbial and other contamination during manufacture. Therefore special measures must be taken to prevent any contamination.

5.105 The use of closed systems of production and transfer is strongly recommended; production areas where the products or open clean containers are exposed should be effectively ventilated with filtered air.

5.106 The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination.

5.107 Tanks, containers, pipe-works and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitized. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation.

5.108 The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for parts coming into contact with product.

5.109 The chemical and microbiological quality of the water used should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water system in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitizing agent has been effectively removed.

5.110 Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke dalam tangki penyimpanan.

5.111 Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.

5.112 Bahan yang mungkin melepaskan serat atau kontaminan lain seperti kardus atau palet kayu tidak boleh dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan.

5.113 Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, hendaklah diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan.

5.114 Akurasi sistem pengukur hendaklah diverifikasi. Tongkat pengukur hendaklah hanya boleh digunakan untuk bejana tertentu dan telah dikalibrasi untuk bejana yang bersangkutan. Tongkat pengukur hendaklah terbuat dari bahan yang tidak bereaksi dan tidak menyerap (misal: bukan kayu).

5.115 Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.

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

5.110 The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks.

5.111 Care should be taken when transferring materials through pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.

5.112 Materials likely to shed fibres or other contaminants, like cardboard or wooden pallets, should not enter the areas where products or clean containers are exposed.

5.113 Where pipelines are used for delivery of ingredients or supply of bulk products, care should be taken to ensure that such systems are easy to clean. Pipe-work should be designed and installed so that it may be readily dismantled and cleaned.

5.114 Measuring systems should be verified as accurate. Where dip-sticks are used, they should be used only with the particular vessel for which they have been calibrated. They should be made of suitable non-reactive, non-absorptive material (e.g. not wood).

5.115 Care should be taken to maintain the omogenity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that homogenity is maintained.

5.116 When the bulk product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and adhered to.

BAHAN PENGEMAS

5.117 Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan pengemas primer dan bahan cetak hendaklah diperhatikan sama seperti bahan awal.

5.118 Perhatian khusus hendaklah diberikan kepada bahan cetak. Bahan tersebut hendaklah disimpan di bawah kondisi keamanan yang memadai dan orang yang tidak berkepentingan dilarang masuk. Label potong dan bahan cetak lepas lain hendaklah disimpan dan diangkut dalam wadah tertutup untuk menghindarkan kecampurbauran. Bahan pengemas hendaklah diserahkan kepada personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis yang disetujui.

5.119 Tiap penerimaan atau tiap bets bahan pengemas primer hendaklah diberi nomor yang spesifik atau penandaan yang menunjukkan identitasnya.

5.120 Bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak atau bahan cetak lain yang tidak berlaku lagi atau obsolet hendaklah dimusnahkan dan pemusnahannya dicatat.

5.121 Untuk menghindarkan kecampur-bauran, hanya satu jenis bahan pengemas cetak atau bahan cetak tertentu saja yang diperbolehkan diletakkan di tempat kodifikasi pada saat yang sama. Hendaklah ada sekat pemisah yang memadai antar tempat kodifikasi tersebut.

KEGIATAN PENGEMASAN

5.122 Pada umumnya, proses pengisian dan penutupan hendaklah segera disertai dengan pemberian label. Bila tidak, hendaklah diterapkan prosedur yang tepat untuk memastikan agar tidak terjadi kecampurbauran atau salah pemberian label.

PACKAGING MATERIALS

5.117 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary and printed packaging materials should be accorded attention similar to that given to starting materials.

5.118 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorized access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorized personnel following an approved and documented procedure.

5.119 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

5.120 Outdated or obsolete primary packaging material, printed packaging material or other printed material should be destroyed and this disposal recorded.

5.121 To avoid mix-up, only one particular printed packaging material or printed material is permitted in a single coding station at a time. Adequate segregation should be maintained between coding stations

PACKAGING OPERATIONS

5.122 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.

5.123 Kegiatan pengemasan berfungsi membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas.

5.124 Bila menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan, hendaklah diberikan perhatian khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, kecampurbauran atau substitusi. Produk yang berbeda tidak boleh dikemas berdekatan kecuali ada segregasi fisik atau sistem lain yang dapat memberikan jaminan yang sama.

5.125 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan dan bahan pengemas, pengawasan untuk menjamin bahwa produk ruahan dan bahan pengemas cetak dan bukan cetak serta bahan cetak lain yang akan dipakai adalah benar, pengawasan selama-proses pengemasan rekonsiliasi terhadap produk ruahan, bahan pengemas cetak dan bahan cetak lain, serta pemeriksaan hasil akhir pengemasan. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam Prosedur Pengemasan Induk. Rincian pelaksanaan pengemasan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets.

5.126 Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan langkah untuk memastikan bahwa area kerja, jalur pengemasan, mesin pencetakan dan peralatan lain telah bersih serta bebas dari produk lain, bahan, atau dokumen yang digunakan sebelumnya, jika tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. Kesiapan jalur pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat.

5.123 The function of the packaging operation is to subdivide and package bulk product into finished product. These operations should be performed under strict controls designed to protect the identity, integrity and quality of the final package.

5.124 When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance.

5.125 There should be written procedures describing the receipt and identification of bulk and packaging materials, proper controls to assure that the correct bulk, printed and unprinted packaging materials, and other printed materials are used, the required in-process- control the reconciliation of bulk products, printed packaging materials and other printed materials, and final package examination. All packaging operations should proceed in accordance with the instructions given and using the specified materials in the Master Packaging Procedure. Details of the operation should be recorded on the Batch Packaging Record.

5.126 Before a packaging operation are begun, step should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.

5.127 Semua penerimaan produk ruahan, bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah diperiksa dan diverifikasi kebenaran jumlah, identitas, dan kesesuaiannya terhadap Prosedur Pengemasan Induk.

Prakodifikasi Bahan Pengemas

5.128 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan prakodifikasi dengan nomor bets/lot, tanggal kedaluwarsa dan informasi lain sesuai dengan perintah pengemasan hendaklah diawasi dengan ketat pada tiap tahap proses, sejak diterima dari gudang sampai menjadi bagian dari produk atau dimusnahkan.

5.129 Bahan pengemas dan bahan cetak lain yang sudah dialokasikan untuk prakodifikasi hendaklah disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat dan ditempatkan di area terpisah serta terjamin keamanannya.

5.130 Proses prakodifikasi bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah dilakukan di area yang terpisah dari kegiatan pengemasan lain. Khusus untuk proses prakodifikasi secara manual hendaklah diperhatikan untuk melakukan pemeriksaan kembali dengan interval yang teratur.

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

Praktik Pengemasan

5.132 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan cara sebagai berikut:
a) menggunakan label-gulung;
b) pemberian penandaan bets pada jalur pemasangan label;
c) dengan menggunaan alat pemindai dan penghitung label elektronis;
d) label dan bahan cetak lain didesain

5.127 All deliveries of bulk product, packaging materials and other printed materials should be checked and verified for their correctness of quantity, identity and conformity against the Packaging Instruction.

Pre-coding of Components

5.128 Labels, cartons, packaging materials and other printed materials that require pre-coding with a batch number or lot number, expiration date, or other information specific to a given packaging order should be strictly controlled at all stages of the process, from the time of delivery from the warehouse until become parts of finished packages or are destroyed.

5.129 Packaging materials and other printed materials allocated for pre-coding should be stored in sealed containers within an appropriate area for proper security and segregation.

5.130 Pre-coding of packaging materials and other printed materials should take place in an area isolated from other packaging operations. Attention should be paid to manual printing which should be re-checked at regular intervals.

5.131 All pre-coded packaging materials and other printed materials should be checked before transfer to packaging area.

Packaging Practices

5.132 Risk of packaging errors can be minimized by the following means:

a) the use of roll-feed labels;
b) on-line batch coding;
c) use of electronic code readers and labels counters;
d) labels and other printed materials

sedemikian rupa sehingga masing-masing mempunyai tanda khusus untuk tiap produk yang berbeda; dan

e) di samping pemeriksaan secara visual selama pengemasan berlangsung, hendaklah dilakukan pula pemeriksaan secara independen oleh bagian Pengawasan Mutu selama dan pada akhir proses pengemasan.

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

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

5.135 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.

5.136 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk yang baru sebagian dikemas, atau subbets hendaklah diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor bets dan status produk tersebut.

5.137 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian hendaklah diberikan untuk menghindarkan dan menghilangkan

designed with distinct marks for different products; and

e) in addition to visual checks during the packaging run, independent Quality Control checks during and at the end of the run should be performed.

5.133 Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups. Online verification of all labels by automated electronic means can be helpful in preventing mix ups, but checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters, or similar devices are operating correctly. When labels are attached manually, in-process control checks should be performed more frequently.

5.134 Products of similar appearance should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

5.135 At each packaging line the name and batch of the product being packaged should be prominently displayed.

5.136 Containers in which bulk product, partly packed product, or sub-batch is stored should be labelled or market with an indication of product identity, quantity, batch and status.

5.137 Containers to be filled should be supplied to the packaging line or station in a clean condition. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as

kontaminan seperti pecahan kaca dan partikel logam.

glass fragments and metal particles.

5.138 Semua personel bagian pengemasan hendaklah memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.

5.138 All packaging personnel should be trained to recognize in-process control requirements and report any deviation they may detect while performing their specific responsibilities.

5.139 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap kali terjadi tumpahan bahan. Personel kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau kontaminasi silang.

5.139 Packaging areas should be cleaned at frequent intervals throughout the work day and at any time a spill of material occurs. Personnel engaged in cleaning should be trained to avoid practices that could cause mix-up or cross-contamination.

5.140 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan hendaklah diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.

5.140 Any printed packaging material found in clean-up should be turned over to a supervisor, and be placed in a designated container for reconciliation and destruction at the end packaging run.

5.141 Kemasan akhir dan kemasan setengah-jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan hendaklah diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitas produk tersebut sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka produk tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.

5.141 Finished or semi-finished packages that are observed off the packaging line should be given to the supervisor and never returned directly of the packaging line. If the package can be identified by the supervisor from its labelling which is of the same lot being packaged and if the package is otherwise in satisfactory condition, it may be returned to the line. Otherwise the package should be scrapped and the amount recorded.

5.142 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindarkan kecampurbauran.

5.142 Products filled into their final containers and held awaiting labelling should be segregated and marked so as to avoid mix-up.

5.143 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan

5.143 Packaging equipment whose parts do not normally come in contact with the

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, hendaklah dibersihkan dengan cermat.

5.144 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat yang berdosis rendah dan berpotensi tinggi atau produk toksik dan bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi. Udara bertekanan tidak boleh digunakan untuk membersihkan peralatan di area kegiatan pengemasan di mana kontaminasi-silang dapat terjadi.

5.145 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya kontaminasi dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.

5.146 Personel hendaklah diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut hendaklah dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.

5.147 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, hendaklah disimpan di dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai untuk pengemasan produk dan hendaklah diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.

5.148 Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, hendaklah diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.

bulk product but in which dust, debris, packaging components or product might collect and later fall into the product or otherwise become a contaminant or source of mix-up, should be appropriately cleaned.

5.144 Measures should be taken to control the spread of dust during packaging especially of dry products. Segregated packaging areas are necessary for some products e.g. potent low dose or toxic products and sensitizing agents. Compressed air should never be used to clean equipment within an operation packaging area where there is danger of cross-contamination.

5.145 Brushes should be restricted in use because of the contamination hazard of hairs or bristles and/or particles held in the brushes.

5.146 Personnel should be cautioned not to place packaging components or products in their pockets. Such material should be carried only in their hands or in closed, properly identified containers.

5.147 Essential supplies, such as lubricants, adhesive, inks, cleaning fluids, etc. should be kept in containers that look completely different from any container that is used for product packaging and should be prominently and clearly labelled as to their contents.

5.148 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

5.149 Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas hendaklah terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.

5.150 Pengawasan pada jalur pengemasan selama proses pengemasan hendaklah meliputi paling sedikit hal-hal sebagai berikut:

a) tampilan kemasan secara umum;

b) apakah kemasan sudah lengkap;

c) apakah produk dan bahan pengemas yang dipakai sudah benar;

d) apakah prakodifikasi sudah benar;

e) apakah monitor pada jalur sudah berfungsi dengan benar.

Sampel yang sudah diambil dari jalur pengemasan tidak boleh dikembalikan.

5.151 Produk yang telah mengalami kejadian tak normal hendaklah khusus diperiksa, diinvestigasi dan disetujui terlebih dahulu oleh personel yang diberi wewenang sebelum dimasukkan ke dalam proses pengemasan. Hendaklah dibuat catatan rinci dari aktivitas tersebut.

5.152 Bila selama rekonsiliasi ditemukan perbedaan yang signifikan atau tidak normal antara jumlah produk ruahan dan bahan pengemas cetak dibandingkan terhadap jumlah unit yang diproduksi, maka sebelum diluluskan hendaklah dilakukan investigasi dan pertanggungjawaban secara memuaskan terlebih dahulu.

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

5.149 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

5.150 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following:

a) general appearance of the packages;
b) whether the packages are complete;
c) whether the correct products and packaging materials are used;
d) whether any over-printing is correct;
e) correct functioning of line monitors.

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

5.151 Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. Detailed record should be kept of this operation.

5.152 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

5.153 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

Penyelesaian Kegiatan Pengemasan

5.154 Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, hendaklah kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.

5.155 Hanya produk yang berasal dari satu bets dari satu kegiatan pengemasan saja yang boleh ditempatkan pada satu palet. Bila ada karton yang tidak penuh maka jumlah kemasan hendaklah dituliskan pada karton tersebut.

5.156 Setelah proses rekonsiliasi pengemasan, kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan yang akan disingkirkan hendaklah diawasi dengan ketat agar hanya bahan dan produk yang dinyatakan memenuhi syarat saja yang dapat dikembalikan ke gudang untuk dimanfaatkan lagi. Bahan dan produk tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas.

5.157 Supervisor hendaklah mengawasi penghitungan dan pemusnahan bahan pengemas dan produk ruahan yang tidak dapat lagi dikembalikan ke gudang. Semua sisa bahan pengemas yang sudah diberi penandaan tapi tidak terpakai hendaklah dihitung dan dimusnahkan. Jumlah yang dimusnahkan hendaklah dicatat pada Catatan Pengemasan Bets.

5.158 Supervisor hendaklah menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan.

5.159 Tiap penyimpangan hasil yang tidak dapat dijelaskan atau tiap kegagalan untuk memenuhi spesifikasi hendaklah diselidiki secara teliti dengan mempertimbangkan bets atau produk lain yang mungkin juga terpengaruh.

5.160 Setelah rekonsiliasi disetujui, produk jadi hendaklah ditempatkan di area karantina produk jadi sambil menunggu

Completion of the Packaging Operations

5.154 On the completion of the packaging operations, the last production package should be carefully checked to confirm that it fully agrees with the Master Packaging Procedure.

5.155 Only finished goods from a single packaging operation should be placed on a pallet. Any partial carton and the quantity contained should be indicated on the carton.

5.156 The removal of excess packaging components and bulk product, after reconciliation, should be closely supervised to ensure that only the packaging components and bulk product permitted to be returned to the warehouse are saved and that these are properly identified.

5.157 The supervisor should oversee the counting and destruction of non-returnable packaging components and bulk product. All unused coded materials should be reconciled and destroyed. Quantities destroyed should be recorded on the Batch Packaging Record.

5.158 The supervisor should calculate and record the net used for all packaging components and bulk product.

5.159 Any unexplained yield discrepancies or failures to comply with the specifications should be thoroughly investigated, with consideration extended to other batches or other products which might also be affected.

5.160 After acceptable reconciliation, the finished product should be delivered to the finished product detention area

pelulusan dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

pending final release by the head of Quality Management (Quality Assurance).

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

5.161 Untuk memastikan keseragaman bets dan keutuhan obat, prosedur tertulis yang menjelaskan pengambilan sampel, pengujian atau pemeriksaan yang harus dilakukan selama proses dari tiap bets produk hendaklah dilaksanakan sesuai dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan hasilnya dicatat. Pengawasan tersebut dimaksudkan untuk memantau hasil dan memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin menjadi penyebab variasi karakteristik produk dalam-proses.

5.162 Prosedur tertulis untuk pengawasan selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, spesifikasi yang harus diperiksa dan batas penerimaan untuk tiap spesifikasi.

5.163 Di samping itu, pengawasan selama-proses hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada prosedur umum sebagai berikut:

a) semua parameter produk, volume atau jumlah isi produk hendaklah diperiksa pada saat awal dan selama proses pengolahan atau pengemasan; dan
b) kemasan akhir hendaklah diperiksa selama proses pengemasan dengan selang waktu yang teratur untuk memastikan kesesuaiannya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam Prosedur Pengemasan Induk.

5.164 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir

IN-PROCESS CONTROL

5.161 To assure batch uniformity and integrity of medicinal products, written procedures describing sample taking, the controls or examinations to be conducted on in-process product of each batch should be performed according to methods approved by the head of Quality Management (Quality Assurance) and the results recorded. Such control is intended to monitor the product yield and validate the performance of the production process that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process products.

5.162 Written in-process control procedures should be followed. These procedures should describe the point of sampling, frequency of sampling, number of samples to be taken, specification to be checked, in the limits of acceptability for each specification.

5.163 In addition, in-process control should include, but not limited to the following general procedures:

a) all parameter attributes, product fill or count should be checked at the start of processing or packaging run; and

b) finished packages should be checked throughout the run at regular intervals to assure that they fully comply with the specifications and that all components are those specified in the Master Packaging Procedure.

5.164 During the batch processing and packaging run samples/ packed units should be collected at the beginning,

proses oleh personel yang ditunjuk.

5.165 Hasil pengujian/pemeriksaan selama-proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari Catatan Bets.

5.166 Spesifikasi pengawasan selama-proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN DAN DIKEMBALIKAN

5.167 Bahan dan produk yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang jelas dan disimpan terpisah di “area terlarang” (*restricted area*). Bahan atau produk tersebut hendaklah dikembalikan kepada pemasoknya atau, bila dianggap perlu, diolah ulang atau dimusnahkan. Langkah apa pun yang diambil hendaklah lebih dulu disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan dicatat.

5.168 Pengolahan ulang produk yang ditolak hendaklah merupakan suatu kekecualian. Hal ini hanya diperbolehkan jika mutu produk akhirnya tidak terpengaruh, bila spesifikasinya dipenuhi dan prosesnya dikerjakan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan disetujui setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin timbul. Catatan pengolahan ulang hendaklah disimpan.

5.169 Pemulihan semua atau sebagian dari bets sebelumnya, yang memenuhi persyaratan mutu, dengan cara penggabungan ke dalam bets lain dari produk yang sama pada suatu tahap pembuatan obat, hendaklah diotorisasi

middle and end of operation by appointed persons.

5.165 Results of in-process test/inspection should be recorded, and those documents should become a part of the Batch Record.

5.166 In-process specifications should be consistent with the product specifications. They should be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical methods where appropriate.

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS AND PRODUCTS

5.167 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by the head of Quality Management (Quality Assurance).

5.168 The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record of the reprocessing should be kept.

5.169 The recovery of all or part of earlier batches, which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture, should be authorized beforehand. This recovery should be

sebelumnya. Pemulihan ini hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan pengaruh terhadap masa edar produk. Pemulihan ini hendaklah dicatat.

5.170 Kebutuhan pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan oleh kepala Pengawasan Mutu terhadap produk hasil pengolahan ulang atau bets yang mendapat penambahan dari produk pulihan.

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

Produk Kembalian

5.172 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan industri farmasi hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke bets berikut hanya bila tanpa keraguan mutunya masih memuaskan setelah dilakukan evaluasi secara kritis oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) sesuai prosedur tertulis. Evaluasi tersebut meliputi pertimbangan sifat produk, kondisi penyimpanan khusus yang diperlukan, kondisi dan riwayat produk serta lama produk dalam peredaran. Bilamana ada keraguan terhadap mutu, produk tidak boleh dipertimbangkan untuk didistribusikan atau dipakai lagi, walaupun pemrosesan ulang secara kimia untuk memperoleh kembali bahan aktif dimungkinkan. Tiap tindakan yang diambil hendaklah dicatat dengan baik.

5.173 Industri farmasi hendaklah menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembalian serta pengambilan keputusan apakah produk kembalian

carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.

5.170 The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the head of Quality Control Department.

5.171 The recovered batch should not be released until the incorporating batches from which the materials originated have been evaluated and found suitable for use.

Returned Products

5.172 Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery with a subsequent batch only after they have been critically assessed by the head of Quality Management (Quality Assurance) in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical re-processing to recover active ingredients may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

5.173 The manufacturer should establish a procedure for holding, investigating and analysing the returned product and deciding whether the product may be reprocessed or should be

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 sehingga dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
b) produk kembalian yang dapat diproses ulang; dan
c) produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.

5.174 Prosedur hendaklah mencakup:

- identifikasi dan catatan mutu produk kembalian;
- penyimpanan produk kembalian dalam karantina;
- penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembalian oleh bagian Pengawasan Mutu;
- evaluasi yang kritis sebelum manajemen mengambil keputusan apakah produk dapat diproses ulang atau tidak; dan
- pengujian tambahan terhadap persyaratan dari produk hasil pengolahan ulang.

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

Dokumentasi

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

destroyed after critical evaluation is made. Based on the evaluation, the returned products are categorized as follows:

a) returned products which still meet their specifications and therefore may be returned to inventory;
b) returned products which may be reprocessed; and
c) returned products which do not meet their specifications and cannot be reprocessed.

5.174 The procedure should include:

- identifying and recording the quality of returned product;
- holding the product in quarantine;
- investigation, test and analysis of the product by quality control;
- critical evaluation before the management decides whether the product may be reprocessed or not; and
- additional test for a requirement of the reprocessed product.

5.175 Returned products which cannot be reprocessed should be destroyed. A procedure for destruction of rejected materials or product should be available. The procedure should include precautionary measures to prevent pollution of the environment and misuse of the material or product by unauthorized persons.

Documentation

5.176 The handling or returned product and the follow-up actions should be documented and reported. If the product is to be destroyed, the documentation should include a certificate of destruction which is dated and signed by the persons performing and witnessing the destruction.

pemusnahan.

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI

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

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

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

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

5.181 Area karantina hendaklah merupakan area terbatas hanya bagi personel yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.

5.182 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan tepat yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah disimpan di area karantina di bawah kondisi yang sesuai.

FINISHED PRODUCT QUARANTINE AND DELIVERY TO FINISHED STOCK

5.177 Finished product quarantine is the last point of control before the product enters the warehouse and becomes available for distribution to the market. Strict controls should be exercised to ensure that the product and its packaging records meet all specified requirements before release to the warehouse.

5.178 Written procedures should describe the transfer of finished product into the quarantined area, storage while waiting approval, requirements that should be met for approval, and subsequent transfer to the finished goods warehouse.

5.179 Pending release by the Quality Management (Quality Assurance), the entire packaged batch or lot should be detained in the finished goods quarantine.

5.180 No product except samples for the quality control unit should be dispensed from any product lot or batch while it is being held in the finished goods quarantine area.

5.181 Physical access to the quarantine area should be restricted, and only those persons actually required working in the area or who have been properly authorized to enter the area should be allowed access.

5.182 Any finished product that requires special storage conditions should be appropriately labelled to show the required storage conditions, and the material should be stored in quarantine under the specified conditions.

5.183 Pelulusan akhir produk hendaklah didahului dengan penyelesaian yang memuaskan dari paling tidak hal sebagai berikut:

a) produk memenuhi persyaratan mutu dalam semua spesifikasi pengolahan dan pengemasan;

b) sampel pertinggal dari kemasan yang dipasarkan dalam jumlah yang mencukupi untuk pengujian di masa mendatang;

c) pengemasan dan penandaan memenuhi semua persyaratan sesuai hasil pemeriksaan oleh bagian Pengawasan Mutu;

d) rekonsiliasi bahan pengemas cetak dan bahan cetak dapat diterima; dan

e) produk jadi yang diterima di area karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen penyerahan barang.

5.184 Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah disimpan sebagai stok yang dapat digunakan sesuai ketentuan yang telah ditetapkan oleh industri farmasi. Untuk sistem manual, produk dapat dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.

5.185 Sewaktu menerima produk jadi, personel gudang hendaklah mencatat pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT

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

5.187 Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau

5.183 Final release of the product should be preceded by the satisfactory completion of at least the following events:

a) finished products meet quality control requirements for all processing and packaging specifications;

b) retention by quality control of sufficient finished market containers as retained samples for future testing;

c) packaging and labelling meet all requirements as checked by Quality Control;

d) the reconciliation of printed packaging components is acceptable; and

e) marketed packages received in the finished goods quarantine area are reconciled with the amount shown on the transfer documents.

5.184 After the Quality Management (Quality Assurance) has approved a batch or a lot, the product should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer. For manual system, it could be removed from the finished goods quarantine area to the finished goods storage.

5.185 Upon receipt on the finished goods, the warehouse unit should make entry in the corresponding inventory card for the batch received.

CONTROL RECORD FOR SHIPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS

5.186 A system designed to control the shipment of medicinal products should assure that the first incoming material is distributed first.

5.187 The system should generate records from which the distribution of each batch or lot medicinal product can be readily determined to facilitate investigation or recall if necessary.

penarikan jika diperlukan.

5.188 Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.

5.189 Penyimpangan terhadap konsep *first-in first-out* (FIFO) atau *first-expire first-out* (FEFO) hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan manajemen yang bertanggung jawab.

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

5.190 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.

5.191 Bahan dan produk hendaklah diletakkan tidak langsung di lantai dan dengan jarak yang cukup terhadap sekelilingnya.

5.192 Bahan dan produk hendaklah disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.

5.193 Kondisi penyimpanan obat dan bahan hendaklah sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.

5.194 Data pemantauan suhu hendaklah tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan hendaklah diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan hendaklah disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu hendaklah

5.188 Written procedures describing the distribution of medicinal products should be established and followed.

5.189 Deviation from first-in first-out concept should be permitted for only short period, and only when authorized by responsible management.

STORAGE OF STARTING MATERIALS, PACKAGING MATERIALS, INTERMEDIATES, BULK PRODUCTS AND FINISHED PRODUCTS

5.190 Materials should be stored in an orderly manner to prevent any risk of mix-up or contamination and to facilitate inspection and maintenance.

5.191 Materials should be stored off the floor and sufficiently spaced.

5.192 The materials should be stored under suitable environmental condition. Any specifically required storage condition should be provided.

5.193 Storage conditions for medicinal products and materials should be in compliance with the labelling, which is based on the results of stability testing.

5.194 Recorded temperature monitoring data should be available for review. The equipment used for monitoring should be checked at suitable predetermined intervals and the results of such checks should be recorded and retained. All monitoring records should be kept for at least the shelf-life of the stored material or product plus 1 year, or as required by national legislation. Temperature mapping should show uniformity of the temperature across

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.

the storage facility. It is recommended that temperature monitors be located in areas that are most likely to show fluctuations.

5.195 Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.

5.195 Outdoor storage is permissible for materials in secured containers (e.g. metal drums) and whose condition will not be adversely affected by exposure to temperature or other conditions.

5.196 Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.

5.196 Storage operations should be adequately segregated from other operations.

5.197 Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.

5.197 All deliveries to storage areas, including returns, should be properly documented.

5.198 Tiap bets bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut hendaklah secara berkala direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan dijustifikasi bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

5.198 Each batch of starting materials, packaging materials, intermediates, bulk products and finished products stored in storage areas should have an inventory card. Inventory cards should be periodically reconciled and if there is any discrepancy found it should be recorded and justified when the quantity approved for use is different from the original receipt or delivery. This should be documented with a written explanation.

Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

Storage of Starting Materials and Packaging Materials

5.199 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misalnya cara elektronis) hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk yang ditolak, kedaluwarsa, ditarik dari peredaran atau obat atau bahan kembalian. Bahan atau produk, dan area penyimpanan tersebut hendaklah diberi identitas yang tepat.

5.199 Physical or other equivalent validated (e.g. electronic) segregation should be provided for the storage of rejected, expired, recalled or returned materials or products. The materials or products, and areas concerned should be appropriately identified.

5.200 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa

5.200 All starting materials and packaging materials delivered to storage areas should be checked for proper identity,

kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh bagian Pengawasan Mutu.

condition of container and approval of Quality Control unit.

5.201 Bila identitas atau kondisi wadah bahan awal atau bahan pengemas diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status bahan tersebut.

5.201 If the identity or condition of any container of starting materials or packaging materials is suspicious or does not comply with the requirements of identity or condition, that container should be delivered to the quarantine area. The Quality Control unit shall determine the disposition of the material.

5.202 Bahan awal dan bahan pengemas yang ditolak tidak boleh disimpan bersama-sama dengan bahan yang sudah diluluskan, tapi dalam area khusus yang diperuntukkan bagi bahan yang ditolak.

5.202 Rejected starting materials and packaging materials should not be stored together with approved materials. They are to be stored in the assigned location for rejects.

5.203 Bahan cetak hendaklah disimpan di “area penyimpanan terbatas” (*restricted storage area*) dan penyerahan di bawah supervisi yang ketat.

5.203 Printed materials should be stored in a restrictive storage area and dispensed under strict supervision.

5.204 Stok tertua bahan awal dan bahan pengemas dan yang mempunyai tanggal kedaluwarsa paling dekat hendaklah digunakan terlebih dahulu (prinsip FIFO dan FEFO).

5.204 The oldest stock of approved starting materials and packaging materials (FIFO-First In First Out principle) and those nearing expiration date should be used first (FEFO- First Expired First Out principle).

5.205 Bahan awal dan bahan pengemas hendaklah diuji ulang terhadap identitas, kekuatan, mutu dan kemurnian, sesuai kebutuhan, misal: setelah disimpan lama, atau terpapar ke udara, panas atau kondisi lain yang mungkin berdampak buruk terhadap mutu.

5.205 Starting materials and packaging materials should be retested for identity, strength, quality and purity as necessary e.g. after storage periods, or after exposure to air, heat or other condition that may adversely affect their quality.

Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk jadi

Storage of Intermediate, Bulk and Finished Products

5.206 Produk antara dan produk ruahan hendaklah disimpan di bawah kondisi yang tepat.

5.206 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

5.207 Tiap penerimaan hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa bahan yang diterima sesuai dengan dokumen pengiriman.

5.207 Each delivery should be checked to verify that the material delivered agrees with the delivery documentation.

5.208 Tiap wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kesesuaian identitas dan kondisi wadah.

5.209 Bila identitas atau kondisi wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status produk tersebut.

KETERBATASAN PASOKAN PRODUK AKIBAT KENDALA PROSES PEMBUATAN

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

5.208 Each container of intermediates, bulk products and finished products delivered to the storage area should be checked for proper identification, and condition of containers.

5.209 If the identity or condition of any container of intermediates, bulk products and finished products is suspected, or does not comply with the requirements of identity or condition, that container should be retained in the quarantine for Quality Control inspection and disposition.

PRODUCT SHORTAGE DUE TO MANUFACTURING CONSTRAINTS

5.210 The manufacturer or marketing authorisation holder (MAH) should report to the relevant competent authorities, any constraints in manufacturing operations which may result in abnormal restriction in the supply. Relevant competent authorities in question are the Ministry of Health and Badan POM.

BAB 6

CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK

PRINSIP

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

UMUM

6.1 Jika gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke fasilitas distribusi, fasilitas pelayanan kefarmasian dan fasilitas pelayanan kesehatan, hendaklah industri farmasi juga menerapkan dan memenuhi pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).

6.2 Mutu obat dapat dipengaruhi oleh kekurangan pengendalian yang diperlukan terhadap kegiatan selama proses penyimpanan dan pengiriman. Lebih lanjut, belum ditekankan keperluan akan pembuatan, pengembangan dan pemeliharaan prosedur penyimpanan dan pengiriman obat, serta pengendalian kegiatan proses distribusi. Tujuan pedoman ini adalah untuk membantu dalam menjamin mutu dan integritas obat selama proses penyimpanan dan pengiriman obat.

6.3 Untuk menjaga mutu awal obat, semua kegiatan dalam penyimpanan dan

CHAPTER 6

GOOD STORAGE AND DISPATCH PRACTICES

PRINCIPLE

Storage and dispatch are important activities in the integrated supply-chain management of medicinal products. This document sets out appropriate steps to assist in fulfilling the responsibilities involved in the different aspects of the distribution process. This document gives guidance about storage and dispatch of the product from the manufacturer to the distributor. This Annex must refer to the related Chapters of GMP Guidelines.

GENERAL

6.1 When the warehouse also performs as center of distribution to the distributors and pharmacies, the pharmaceutical industry should also implement and comply with the Guidelines of Good Distribution Practices (GDP).

6.2 The quality of medicinal products can be affected by a lack of adequate control over the numerous activities which occur during the storage and dispatch process. Furthermore the need for establishment, development, and maintenance of procedure for distribution as well as control over the activities involved in the distribution process has generally not been well emphasized. The objective of these Guidelines is to assist in ensuring the quality and integrity of medicinal products during all aspects of the storage and dispatch process.

6.3 To maintain the original quality of medicinal products, every activity in the

pengirimannya hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip CPOB dan CDOB.

storage and dispatch thereof should be carried out according to the principles of GMP, and GDP.

PERSONALIA

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

6.5 Personel kunci yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman obat hendaklah memiliki kemampuan dan pengalaman yang sesuai dengan tanggung jawab mereka untuk memastikan bahwa obat disimpan dan dikirimkan dengan tepat.

6.6 Prosedur dan kondisi kerja bagi karyawan, termasuk karyawan kontrak dan karyawan temporer, serta personel lain yang mempunyai akses pada obat harus dirancang dan dijaga untuk membantu meminimalkan kemungkinan produk jatuh ke pihak yang tidak berwenang.

6.7 Kode praktik dan prosedur disiplin hendaklah diterapkan untuk mencegah dan menangani situasi di mana personel yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman obat diduga atau terbukti terlibat didalam penyalahgunaan dan/atau pencurian.

PERSONNEL

6.4 All personnel involved in storage and dispatch activities should be trained in all requirements of this Annex and be capable of meeting these requirements.

6.5 Key personnel involved in the storage and dispatch of medicinal products should have the ability and experience appropriate to their responsibility for ensuring that medicinal products are stored and dispatched properly.

6.6 Procedures and conditions of employment for employees, including contract and temporary staff, and other personnel having access to medicinal products must be designed and administered to assist in minimizing the possibility of such products coming into unauthorized possession.

6.7 Codes of practice and disciplinary procedures should be in place to prevent and address situations where persons involved in the storage and dispatch of medicinal products are suspected of, or found to be implicated in, the misappropriation and/or theft thereof.

ORGANISASI DAN MANAJEMEN

6.8 Bagian gudang hendaklah termasuk dalam struktur organisasi industri farmasi. Tanggung jawab, kewenangan dan hubungan timbal-balik semua personel hendaklah ditunjukkan dengan jelas.

6.9 Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindarkan risiko terhadap mutu produk.

ORGANIZATION AND MANAGEMENT

6.8 The warehouse should be included in the organizational structure of the pharmaceutical industry. The responsibility, authority and interrelationships of all personnel should be clearly indicated.

6.9 The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to product quality.

6.10 Hendaklah tersedia aturan untuk memastikan bahwa manajemen dan personel tidak mempunyai konflik kepentingan dalam aspek komersial, politik, keuangan dan tekanan lain yang dapat memengaruhi mutu pelayanan yang diberikan.

6.11 Tanggung jawab dan kewenangan tiap personel hendaklah didefinisikan secara jelas dalam uraian tugas tertulis dan dipahami oleh personel terkait.

6.12 Hendaklah tersedia prosedur keselamatan yang berkaitan dengan semua aspek yang relevan, misal, keamanan personel dan sarana, perlindungan lingkungan dan integritas produk.

6.10 There should be arrangements in place to ensure that management and personnel are not subject to commercial, political, financial and other pressures or conflicts of interest that may have an adverse effect on the quality of service provided.

6.11 Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the individuals concerned and recorded as written job descriptions.

6.12 Safety procedures relating to all relevant aspects including, for example, the safety of personnel and property, environmental protection and product integrity, should be in place.

MANAJEMEN MUTU

6.13 Jika dilakukan transaksi secara elektronis, hendaklah tersedia sistem yang memadai dan prosedur yang jelas untuk menjamin ketertelusuran dan kepastian mutu obat.

6.14 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan obat yang disetujui untuk memastikan bahwa obat dijual dan didistribusikan hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang.

6.15 Hendaklah dibuat prosedur dan catatan tertulis untuk memastikan ketertelusuran distribusi produk.

6.16 Prosedur tetap harus tersedia untuk semua pekerjaan administratif dan teknis yang dilakukan.

QUALITY MANAGEMENT

6.13 Where electronic commerce (e-commerce) is used, defined procedures and adequate systems should be in place to ensure traceability and confidence in the quality of medicinal products.

6.14 Authorized release procedures should be in place, to ensure that appropriate medicinal products are sold and distributed only to authorized distributor and/or other entities.

6.15 There should be written procedures and records to ensure traceability of the products distributed.

6.16 Authorized SOPs for all administrative and technical operations performed must be in place.

BANGUNAN-FASILITAS PENYIMPANAN

Area Penyimpanan

6.17 Obat hendaklah ditangani dan disimpan dengan cara yang sesuai untuk mencegah kontaminasi, kecampur-

PREMISES, WAREHOUSING AND STORAGE

Storage Areas

6.17 Medicinal products should be handled and stored in such a manner as to prevent contamination, mix-ups and

bauran dan kontaminasi silang.

6.18 Area penyimpanan hendaklah diberikan pencahayaan yang memadai sehingga semua kegiatan dapat dilakukan secara akurat dan aman.

Rotasi dan Pengendalian Stok

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

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

PENERIMAAN

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

6.22 Obat yang membutuhkan penyimpanan khusus (misal: narkotik, psikotropik, prekursor dan produk dengan suhu penyimpanan tertentu) hendaklah segera diidentifikasi dan segera ditempatkan sesuai prosedur tertulis.

KONDISI PENYIMPANAN DAN TRANSPORTASI

Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

6.23 Industri farmasi hendaklah menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan transportasi yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas transportasi obat. Perusahaan yang mengangkut hendaklah menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.

cross-contamination.

6.18 Storage areas should be provided with adequate lighting to enable all operations to be carried out accurately and safely.

Stock Rotation and Control

6.19 Periodic stock reconciliation should be performed by comparing the actual and recorded stocks.

6.20 All significant stock discrepancies should be investigated to check that there have been no inadvertent mix-ups, incorrect issue and/or misappropriation of medicinal products.

RECEIPT

6.21 Deliveries should be examined at receipt in order to check that the quantity received corresponds to the quantity stated on the product records from the production.

6.22 Medicinal products subject to specific storage measures (e.g. narcotics, psycotropics, precursor and products requiring a specific storage temperature) should be immediately identified and stored in accordance with written instructions.

STORAGE CONDITION AND TRANSPORTATION

Monitoring of Storage and Transportation Conditions

6.23 The manufacturer should communicate all relevant conditions for storage and transportation to those responsible for the transportation of medicinal products. Such an entity(-ies) should ensure adherence to these requirements throughout transportation and at any intermediate storage stages.

6.24 Catatan pemantauan suhu hendaklah tersedia sesuai dengan Butir 6.193 Bab 6 Produksi.

6.25 Obat hendaklah disimpan dan diangkut dengan memenuhi prosedur sedemikian hingga kondisi suhu dan kelembaban relatif yang tepat dipertahankan, misal menggunakan *cold chain* untuk produk yang tidak tahan panas. Penyimpanan dan pengangkutan produk yang tidak tahan panas dapat mengacu pada dokumen *WHO Model Guidance for the Storage and Transport of Time- and Temperature–Sensitive Pharmaceutical Products* atau pedoman internasional lain yang setara.

6.26 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.

Kendaraan dan Perlengkapan

6.27 Kendaraan dan perlengkapan yang digunakan untuk mengangkut, menyimpan atau menangani obat hendaklah sesuai dengan penggunaannya dan diperlengkapi dengan tepat untuk mencegah pemaparan produk terhadap kondisi yang dapat memengaruhi stabilitas produk dan keutuhan kemasan, serta mencegah semua jenis kontaminasi.

6.28 Rancangan dan penggunaan kendaraan dan perlengkapan harus bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan dan memungkinkan pembersihan dan/atau pemeliharaan yang efektif untuk menghindarkan kontaminasi, penumpukan debu atau kotoran dan/atau efek merugikan terhadap obat yang didistribusikan.

6.29 Jika memungkinkan, hendaklah digunakan kendaraan dan perlengkapan tersendiri untuk menangani obat.

6.30 Alat untuk memantau kondisi di dalam kendaraan dan wadah pengiriman, misal

6.24 Recorded temperature monitoring data should be available according with Section 6.193 Chapter 6 Production.

6.25 Medicinal products should be stored and transported in accordance with procedures such that appropriate temperature and relative humidity conditions are maintained, e.g. using cold chain for thermolabile products. Storage and transportation of thermolabile products may refer to the WHO Model Guidance for the Storage and Transport of Time- and Temperature–Sensitive Pharmaceutical Products or other international guide.

6.26 Written procedures should be in place for investigating and dealing with any violations of storage requirements, e.g. temperature violations.

Vehicle and Equipment

6.27 Vehicles and equipment used to transport, store or handle medicinal products should be suitable for their use and appropriately equipped to prevent exposure of the products to conditions that could affect their stability and packaging integrity, and prevent contamination of any kind.

6.28 The design and use of vehicles and equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and/or maintenance to avoid contamination, build-up of dust or dirt and/or any adverse effect on the quality of medicinal products being distributed.

6.29 Dedicated vehicles and equipment should be used, where possible, when handling medicinal products.

6.30 Equipment used for monitoring conditions within vehicles and containers,

suhu dan kelembaban, hendaklah dikalibrasi.

e.g. temperature and humidity, should be calibrated.

6.31 Kendaraan dan wadah pengiriman hendaklah mempunyai kapasitas yang memadai untuk penempatan secara teratur berbagai kategori obat selama transportasi.

6.31 Vehicles and containers should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of medicinal products during transportation.

6.32 Hendaklah tersedia tindakan pengamanan untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk dan/atau merusak kendaraan dan/atau perlengkapan, serta mencegah pencurian atau penggelapan.

6.32 Measures should be in place to prevent unauthorized persons from entering and/or tampering with vehicles and/or equipment, as well as to prevent the theft or misappropriation thereof.

Wadah Pengiriman dan Pelabelan

Shipment Containers and Container Labelling

6.33 Seluruh obat hendaklah disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan efek merugikan terhadap mutu produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk kontaminasi.

6.33 All medicinal products should be stored and dispathed in shipment containers which do not have an adverse effect on the quality of the products, and which offer adequate protection from external influences, including contamination.

6.34 Label wadah pengiriman tidak perlu mencantumkan deskripsi lengkap mengenai identitas isinya (untuk menghalangi pencurian), namun hendaklah tetap mencantumkan informasi yang memadai mengenai kondisi penanganan dan penyimpanan serta tindakan yang diperlukan untuk menjamin penanganan yang tepat.

6.34 Shipping containers may not need to bear labels with full description of the identity of the container's content (in order to deter thieves), but should nonetheless provide sufficient information on handling and storage conditions and precautions to ensure the product is properly handled at all times.

6.35 Jika pengiriman obat di luar pengendalian sistem manajemen industri farmasi, hendaklah diberi label yang mencantumkan nama dan alamat industri farmasi, kondisi transportasi khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan. Lihat ketentuan CDOB.

6.35 If a medicinal product is intended for transfer outside the control of the manufacturer's products management system, the name and address of the manufacturer, special transport conditions and any special legal requirements including safety symbols should also be included on the label. See detailed guidelines on GDP.

6.36 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penanganan wadah pengiriman yang rusak dan/atau pecah. Perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap wadah penyimpanan yang berisi produk yang mempunyai potensi bahaya.

6.36 Written procedures should be available for the handling of damaged and/or broken containers. Particular attention should be paid to those containing potentially hazardous products.

Pengiriman

6.37 Pengiriman dan transportasi obat hendaklah dimulai hanya setelah menerima pesanan resmi atau rencana penggantian produk yang resmi dan didokumentasikan.

6.38 Hendaklah dibuat catatan pengiriman obat dan minimal meliputi informasi berikut:
a) tanggal pengiriman;
b) nama dan alamat perusahaan transportasi;
c) nama, alamat dan status penerima (misal apotek, rumah sakit, klinik);
d) deskripsi produk, mencakup nama, bentuk sediaan dan kekuatan (jika tersedia);
e) jumlah produk, misal jumlah wadah dan jumlah produk per wadah;
f) nomor bets dan tanggal kedaluwarsa;
g) kondisi transportasi dan penyimpanan yang ditetapkan; dan
h) nomor unik untuk order pengiriman.

Lihat ketentuan CDOB.

6.39 Catatan pengiriman hendaklah berisi informasi yang cukup untuk menjamin ketertelusuran dan mempermudah penarikan obat jika diperlukan.

6.40 Cara transportasi, termasuk kendaraan yang digunakan, hendaklah dipilih dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan semua kondisi, termasuk iklim dan variasi cuaca.

6.41 Hendaklah dilakukan validasi pengiriman untuk membuktikan bahwa seluruh kondisi penyimpanan terpenuhi pada seluruh rantai distribusi.

6.42 Obat tidak boleh dipasok setelah tanggal kedaluwarsa, atau mendekati tanggal kedaluwarsa.

Dispatch

6.37 The dispatch and transportation of medicinal products should be commenced only after the receipt of a valid delivery order or products replenishment plan which should be documented.

6.38 Records for the dispatch of medicinal products should be prepared and should include at least the following information:
a) date of dispatch;
b) name and address of the entity responsible for the transportation;
c) name, address and status of the addressee (e.g. retail pharmacy, hospital, community clinic);
d) a description of the products including, e.g. name, dosage form and strength (if applicable);
e) quantity of the products, i.e. number of containers and quantity per container;
f) assigned batch number and expiry date;
g) applicable transport and storage conditions; and
h) a unique number to allow identification of the delivery order.

See detailed guidelines on GDP.

6.39 Records of dispatch should contain enough information to ensure traceability of the medicinal product. Such records should facilitate the recall of a batch of a product if necessary.

6.40 Methods of transportation, including vehicles to be used, should be selected with care, and local conditions should be considered, including the climate and any seasonal variations experienced.

6.41 Shipping validation should be conducted in order to prove that all spesified storage conditions are fulfill during the whole distribution chain.

6.42 Medicinal products should not be supplied after their expiry date, or so close to the expiry date.

6.43 Transportasi dan produk transit, apabila gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat pengiriman kepada pelanggan, maka industri farmasi hendaklah juga memenuhi ketentuan CDOB.

6.43 Transportation and products in transit, when the warehouse also perform as center of distribution to the consumers, the pharmaceutical industry should also implement and comply with the principles of GDP.

DOKUMENTASI

DOCUMENTATION

6.44 Hendaklah tersedia prosedur dan catatan tertulis yang mendokumentasikan seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyimpanan dan pengiriman obat, termasuk semua tanda terima dan hal terkait yang dapat diterapkan. Nama penerima produk tersebut hendaklah tercantum dalam semua dokumen terkait.

6.44 Written instructions and records should be available which document all activities relating to the storage and dispatch of medicinal products, including all applicable receipts and issues. The name of the applicable entity should appear on all relevant documents.

6.45 Hendaklah tersedia mekanisme untuk melakukan transfer informasi, baik informasi mengenai mutu atau regulasi antara industri farmasi dan pelanggan maupun transfer informasi kepada Badan POM sesuai persyaratan.

6.45 Mechanisms should exist to allow for transfer of information, including quality or regulatory information, between a manufacturer and a customer, as well as the transfer of information to the Badan POM as required.

6.46 Catatan yang terkait dengan penyimpanan dan distribusi obat hendaklah disimpan dan dengan mudah tersedia jika diminta oleh Badan POM sesuai dengan CPOB.

6.46 Records relating to storage and distribution of medicinal products should be kept and be readily available upon request by Badan POM in accordance with the GMP.

6.47 Catatan permanen, baik tertulis maupun elektronis, hendaklah tersedia untuk tiap produk yang disimpan yang mengindikasikan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan, semua tindakan pencegahan yang harus diamati. Persyaratan Farmakope dan peraturan lain yang berlaku tentang label dan kemasan/wadah pengiriman hendaklah selalu dipatuhi.

6.47 Permanent records, written or electronic, should exist for each stored product indicating recommended storage conditions, any precautions to be observed. Pharmacopoeial and other requirements current national regulations concerning labels and containers should be respected at all times.

6.48 Apabila catatan dibuat dan disimpan secara elektronis, hendaklah tersedia *backup* untuk mencegah kehilangan data.

6.48 Where the records are generated and kept in electronic form, backups should be maintained to prevent any accidental data loss.

KELUHAN

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

COMPLAINT

6.49 All complaints and other information concerning potentially defective and potentially counterfeit medicinal products should be reviewed carefully according to written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall where appropriate.

KEGIATAN KONTRAK

6.50 Tiap kegiatan yang terkait dengan penyimpanan dan pengiriman obat yang didelegasikan kepada orang atau sarana lain hendaklah dilaksanakan sesuai kontrak tertulis yang disetujui oleh pemberi dan penerima kontrak tersebut.

6.51 Kontrak tersebut hendaklah menegaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk ketaatan terhadap prinsip-prinsip CDOB.

6.52 Tiap penerima kontrak hendaklah memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Pedoman CDOB tersebut.

6.53 Dalam kondisi tertentu, subkontrak diperbolehkan jika ada persetujuan tertulis dari pemberi kontrak.

6.54 Penerima kontrak hendaklah diaudit secara berkala.

CONTRACT ACTIVITIES

6.50 Any activity relating to the storage and dispatch of a medicinal product which is delegated to another person or entity should be performed according to the terms of a written contract which is agreed upon by the contract giver and the contract acceptor.

6.51 The contract should define the responsibilities of each party including observance of the principles of GDP.

6.52 All contract acceptors should comply with the requirements in GDP Guidelines.

6.53 Subcontracting may be permissible under certain conditions subject to the written approval of the contract giver.

6.54 Any contract acceptor should be audited periodically.

BAB 7

PENGAWASAN MUTU

PRINSIP

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

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

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

UMUM

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

7.2 Tugas utama kepala bagian Pengawasan Mutu dijelaskan pada Bab 2 Personalia. Bagian Pengawasan Mutu secara keseluruhan juga mempunyai tanggung jawab, antara lain adalah membuat, memvalidasi dan menerapkan

CHAPTER 7

QUALITY CONTROL

PRINCIPLE

This chapter should be read in conjunction with all relevant sections of the GMP guide.

Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory.

Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control.

GENERAL

7.1 Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.

7.2 The principal duties of the head of Quality Control are summarized in Chapter 2 Personnel. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control

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

procedures, oversee the control of the reference and/or retention samples of materials and products when applicable, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

7.3 Penilaian produk jadi hendaklah mencakup semua faktor yang terkait, termasuk kondisi produksi, hasil pengujian selama-proses, evaluasi dokumen produksi (termasuk pengemasan), sesuai dengan Spesifikasi Produk jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir.

7.3 Finished product assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of production (including packaging) document, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack.

7.4 Personel Pengawasan Mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan yang sesuai.

7.4 Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK

GOOD QUALITY CONTROL LABORATORY PRACTICE

7.5 Bangunan dan fasilitas Laboratorium Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu yang disebutkan pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas. Peralatan laboratorium tidak boleh dipindah-pindahkan di antara area berisiko tinggi untuk menghindarkan kontaminasi silang. Khusus, laboratorium mikrobiologi hendaklah diatur sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

7.5 Control laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3 Premises. Laboratory equipment should not be routinely moved between high risk areas to avoid accidental cross-contamination. In particular, the microbiological laboratory should be arranged so as to minimize risk of cross-contamination.

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

7.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 11 Outsourced Activities, can be accepted for particular reasons, but this should be

Pengawasan Mutu.

Dokumentasi

7.7 Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab 10 Dokumentasi. Bagian penting dokumentasi yang berkaitan dengan Pengawasan Mutu berikut ini hendaklah tersedia di bagian Pengawasan Mutu:

- spesifikasi;
- prosedur yang menjelaskan cara pengambilan sampel, pengujian, catatan (termasuk lembar kerja pengujian/analisis dan/atau buku catatan laboratorium), terdokumentasi dan terverifikasi;
- prosedur dan catatan kalibrasi/kualifikasi instrumen serta perawatan peralatan;
- prosedur penyelidikan terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) dan Hasil Uji di Luar Tren (HULT);
- laporan pengujian dan/atau sertifikat analisis;
- data pemantauan lingkungan, (udara, air dan sarana penunjang lain) bila perlu; dan
- catatan validasi metode analisis, bila perlu.

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

7.9 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan, mengikuti ketentuan dalam Bab 10 Dokumentasi tentang penyimpanan dokumentasi bets.

7.10 Untuk beberapa jenis data (misal hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) hendaklah didokumentasikan sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren. Hasil Uji di Luar Tren atau Hasil Uji di Luar Spesifikasi hendaklah ditangani dan diselidiki.

stated in the Quality Control records.

Documentation

7.7 Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 10 Documentation. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:

- specifications;
- procedures describing sampling, testing, records (including test worksheets and/or laboratory notebooks), recording and verifying;
- procedures for and records of the calibration/qualification of instruments and maintenance of equipment;
- a procedure for the investigation of Out of Specification and Out of Trend results;
- testing reports and/or certificates of analysis;
- data from environmental (air, water and other utilities) monitoring, where required; and
- validation records of test methods, where applicable.

7.8 Periodic revisions of the specifications are necessary to comply with the latest edition of the national pharmacopoeia or other official compendia.

7.9 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained following the principles given in Chapter 10 Documentation on retention of batch documentation.

7.10 Some kinds of data (e.g. tests results, yields, environmental controls) should be recorded in a manner permitting trend evaluation. Any Out of Trend or Out of Specification data should be addressed and subject to investigation.

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

PENGAMBILAN SAMPEL

7.12 Kegiatan pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui yang menguraikan:

- metode pengambilan sampel;
- peralatan yang digunakan;
- jumlah sampel yang harus diambil;
- instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;
- tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;
- penandaan wadah yang disampling;
- semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
- kondisi penyimpanan; dan
- prosedur pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

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

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

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

7.11 In addition to the information which is part of the batch documentation, other raw data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.

SAMPLING

7.12 The sample taking should be done and recorded in accordance with approved written procedures that describe:

- the method of sampling;
- the equipment to be used;
- the amount of the sample to be taken;
- instructions for any required sub-division of the sample;
- the type and condition of the sample container to be used;
- the identification of containers sampled;
- any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;
- the storage conditions; and
- procedures for the cleaning and storage of sampling equipment.

7.13 Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach.

7.14 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions.

7.15 Further guidance on reference and retention samples is given in Annex 11 Reference and Retention Sample.

Pembanding dan Sampel Pertinggal.

Personalia

7.16 Personel yang mengambil sampel hendaklah menerima pelatihan awal dan reguler dengan disiplin yang relevan dalam pengambilan sampel yang benar. Pelatihan ini hendaklah mencakup:
- rencana pengambilan sampel;
- prosedur pengambilan sampel;
- teknik dan peralatan untuk pengambilan sampel;
- risiko kontaminasi silang;
- tindakan pencegahan yang dilakukan sehubungan dengan zat yang tidak stabil dan/atau steril;
- kepentingan mempertimbangkan tampilan visual bahan, wadah dan label; dan
- kepentingan mencatat keadaan tak terduga atau tidak biasa.

Bahan Awal

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

7.18 Validasi tersebut hendaklah mencakup minimal aspek – aspek berikut:
a) sifat dan status industri pembuat dan pemasok serta pemahaman mereka tentang ketentuan CPOB pada industri farmasi;

b) sistem Pemastian Mutu industri pembuat bahan awal;
c) kondisi pembuatan pada saat bahan awal tersebut diproduksi dan diperiksa; dan
d) sifat bahan awal dan produk jadi yang akan menggunakan bahan awal tersebut.

Personnel

7.16 Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling. This training should include:
- sampling plans;
- written sampling procedures;
- the techniques and equipment for sampling;
- the risks of cross-contamination;
- the precautions to be taken with regard to unstable and/or sterile substances;
- the importance of considering the visual appearance of materials, containers and labels; and
- the importance of recording any unexpected or unusual circumstances.

Starting Materials

7.17 The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.

7.18 This validation should take account of at least the following aspects:
a) nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the pharmaceutical industry;
b) the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;
c) the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled; and
d) the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.

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

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

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

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

Under such arrangements, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:

a) starting materials coming from a single product manufacturer or plant; and
b) starting materials coming directly from a manufacturer or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability and regular audits by the manufacturer's Quality Assurance System or by an officially accredited body.

It is improbable that a procedure could be satisfactorily validated for:

a) starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited; and
b) starting materials for use in parenteral products.

Bahan Pengemas

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

Packaging Materials

7.19 The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the quality required, the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and the knowledge of Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan

Kegiatan Pengambilan Sampel

7.20 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau efek lain yang berpengaruh tidak baik terhadap mutu. Wadah yang diambil sampelnya hendaklah diberi label yang mencantumkan antara lain isi wadah,

Sampling Operations

7.20 Sampling should be carried out so as to avoid contamination or other adverse affects on quality. The containers which have been sampled should be marked accordingly such as the contents, the batch number and the date of sampling. The containers from which samples have

nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan tanda bahwa sampel diambil dari wadah tersebut. Wadah hendaklah ditutup rapat kembali setelah pengambilan sampel.

been drawn should be carefully resealed after sampling.

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

7.21 All sampling tools and containers should be made of inert materials and kept scrupulously clean.

7.22 Instruksi pengambilan sampel hendaklah mencakup :

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

7.22 Sampling instructions should include:

- the method of sampling and the sampling plan;
- the equipment to be used;
- the amount of sample to be taken;
- instructions for any required sub-division of the sample;
- the type of sample container to be used i.e. whether it is for aseptic sampling or for normal sampling;
- the identification of containers sampled;
- any special precautions to be observed, especially in regard to sampling of sterile or noxious materials;
- the storage conditions; and
- instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.

7.23 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menunjukkan:

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

7.23 Each sample container should bear a label indicating :

- name of sampled material;
- the batch or lot number reference;
- the number of container from which the sample has been taken;
- the signature of the person who takes the sample; and
- the date of sampling.

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

7.24 Sampling equipment should be cleaned, if necessary sterilized, before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.

7.25 Pada saat pengambilan sampel hendaklah dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau kecampur-

7.25 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix-up of, or by, the material being sampled. All

bauran terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan hendaklah bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.

PENGUJIAN

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

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

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

a) nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;
b) nomor bets dan, di mana relevan, pembuat dan/atau pemasok;
c) rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;
d) hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;
e) tanggal pengujian;
f) paraf personel yang melaksanakan pengujian;
g) paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab yang dilengkapi

sampling equipment which comes in contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.

TESTING

7.26 Testing methods should be validated. A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method. All testing operations described in the Marketing Authorisation or technical dossier should be carried out according to the approved methods.

7.27 The results obtained should be recorded. Results of parameters identified as critical quality attributes should be trended and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.

7.28 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:

a) name of the material or product and, where applicable, dosage form;
b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;
c) references to the relevant specifications and testing procedures;
d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis;
e) dates of testing;
f) initials of the persons who performed the testing;
g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;
h) a clear statement of approval or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person; and

dengan tanggal; dan

i) rujukan peralatan yang digunakan.

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

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

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

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

7.33 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi, larutan dan

i) reference to the equipment used.

7.29 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.

7.30 Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, solutions, glassware, reference standards and culture media. They should be prepared and controlled in accordance with written procedures. The level of controls should be commensurate to their use and to the available stability data.

7.31 Reference standards should be established as suitable for their intended use. Their qualification and certification, as such, should be clearly stated and documented. Whenever compendial reference standards from an officially recognised source exist, these should preferably be used as primary reference standards unless fully justified (the use of secondary standards is permitted once their traceability to primary standards has been demonstrated and is documented). These compendial materials should be used for the purpose described in the appropriate monograph unless otherwise authorised by the Badan POM.

7.32 Laboratory reagents, solutions, reference standards and culture media should be marked with the preparation and opening date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.

7.33 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents, solutions and

baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadah. Prosedur penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu penerimaan atau sebelum penggunaan.

7.34 Media perbenihan hendaklah dibuat sesuai dengan persyaratan pembuat media kecuali jika dijustifikasi secara ilmiah. Kinerja semua media perbenihan hendaklah diverifikasi sebelum digunakan. Baik kontrol positif maupun kontrol negatif hendaklah digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif hendaklah disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.

7.35 Media dan galur mikrobiologi bekas pakai hendaklah didekontaminasi sesuai prosedur dan dibuang untuk mencegah kontaminasi silang dan residu yang tertinggal. Masa simpan media mikrobiologi yang digunakan hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dan dijustifikasi secara ilmiah.

7.36 Hewan yang digunakan sebagai komponen pengujian, bahan atau produk, hendaklah, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut hendaklah dijaga dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya. Hewan tersebut hendaklah diidentifikasi dan catatan yang memadai hendaklah disimpan dan dijaga agar dapat menunjukkan riwayat penggunaannya.

PERSYARATAN PENGUJIAN

Bahan Awal dan Bahan Pengemas

7.37 Sebelum meluluskan bahan awal atau bahan pengemas untuk digunakan, kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah memastikan bahwa bahan tersebut telah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi untuk identitas,

reference standards) should be indicated on the container. Procedures for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.

7.34 Culture media should be prepared in accordance with the media manufacturer's requirements unless scientifically justified. The performance of all culture media should be verified prior to use. Both positive and negative controls should be applied to verify the suitability of culture media. The size of the inoculum used in positive controls should be appropriate to the sensitivity required.

7.35 Used microbiological media and strains should be decontaminated according to a standard procedure and disposed of in a manner to prevent the cross-contamination and retention of residues. The in-use shelf life of microbiological media should be established, documented and scientifically justified.

7.36 Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

TEST REQUIREMENTS

Starting and Packaging Materials

7.37 Before releasing a starting or packaging material for use, the head of Quality Control should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

kekuatan, kemurnian dan parameter mutu lain.

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

Produk Jadi

7.39 Terhadap tiap bets produk jadi hendaklah dilakukan pengujian laboratorium atas kesesuaian terhadap spesifikasi produk akhirnya, sebelum diluluskan.

7.40 Produk jadi yang tidak memenuhi spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan hendaklah ditolak. Pengolahan ulang dapat dilakukan, apabila laik, namun produk hasil pengolahan ulang hendaklah memenuhi semua spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan sebelum diluluskan untuk distribusi.

Pemantauan Lingkungan

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

Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan

7.42 Hendaklah ditetapkan batas waktu penyimpanan yang sesuai untuk tiap bahan awal, produk antara, dan produk ruahan. Setelah batas waktu ini bahan atau produk tersebut hendaklah diuji ulang oleh bagian Pengawasan Mutu terhadap identitas, kekuatan, kemurnian dan mutu.

7.38 An identity test should be conducted on a sample from each container of starting material. (See also Section 7.17)

Finished Products

7.39 For each batch of medicinal product, there should be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to its finished product specifications prior to release.

7.40 Medicinal products failing to meet the established specifications and any other relevant quality criteria should be rejected. Reprocessing may be performed, if feasible, but the reprocessed product should meet all specifications and other quality criteria prior to its acceptance and release.

Environment Monitoring

7.41 The following controls should be performed :
a) regular monitoring of the process water, including at the point of use, for chemical and microbiological quality. The sample size and test method employed should be capable of detecting the presence of low levels of indicator organisms, e.g. Pseudomonas;
b) periodic microbiological monitoring of the production environment;
c) periodic testing of the environment around the production areas for the presence of other drug product that will contaminate the product being processed; and
d) control of airborne contaminants.

Retesting of Approved Materials

7.42 There should be an appropriate time limit for storage of each starting material, intermediate and bulk product. After this period the material or product should be retested by the quality control unit for identity, strength, purity and quality. Based on the retest result the material is either

Berdasarkan hasil uji ulang tersebut bahan atau produk itu dapat diluluskan kembali untuk digunakan atau ditolak.

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

Pengolahan Ulang

7.44 Pengujian tambahan terhadap produk jadi hasil pengolahan ulang hendaklah dilakukan sesuai ketentuan.

7.45 Uji stabilitas lanjut hendaklah dilakukan terhadap produk hasil pengolahan ulang sesuai keperluan.

PROGRAM STABILITAS PASCAPEMASARAN

7.46 Setelah dipasarkan, stabilitas obat hendaklah dipantau menurut program berkesinambungan yang sesuai, yang memungkinkan pendeteksian semua masalah stabilitas (misal perubahan pada tingkat impuritas, atau profil disolusi) yang berkaitan dengan formula dalam kemasan yang dipasarkan.

7.47 Tujuan dari program stabilitas pascapemasaran adalah untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tetap, dan dapat diprakirakan akan tetap, memenuhi spesifikasinya selama dijaga dalam kondisi penyimpanan yang tertera pada label.

7.48 Hal ini berlaku bagi obat dalam kemasan yang dijual, namun hendaklah dipertimbangkan pencakupan dalam program bagi produk ruahan. Misal, apabila produk ruahan disimpan dalam jangka waktu yang lama sebelum dikemas dan/atau dikirim dari tempat produksi ke tempat pengemasan, dampak terhadap stabilitas produk yang dikemas dalam kondisi lingkungan

re-approved for use or rejected.

7.43 If a material is subjected to unusual storage condition, it should be retested and approved for use by the quality control unit prior to processing.

Reprocessing

7.44 Additional testing of any finished product which has been reprocessed should be performed as required.

7.45 Follow-up stability study of the reprocessed product should be conducted as necessary.

ON-GOING STABILITY PROGRAMME

7.46 After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

7.47 The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

7.48 This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated

sekeliling hendaklah dievaluasi dan dikaji. Di samping itu, hendaklah dipertimbangkan produk antara yang disimpan dan digunakan setelah jangka waktu yang diperpanjang. Studi stabilitas produk hasil rekonstitusi dilakukan saat pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis pascapemasaran. Namun, apabila relevan, stabilitas produk hasil rekonstitusi dapat juga dipantau.

7.49 Program stabilitas pascapemasaran hendaklah diuraikan dalam suatu protokol yang disusun menurut aturan umum yang tertera pada Bab 10 Dokumentasi, dan hasilnya diformalisasi dalam suatu laporan. Peralatan yang digunakan untuk melaksanakan program stabilitas pascapemasaran (antara lain *stability chamber*) hendaklah dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas serta Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.

7.50 Protokol untuk program stabilitas pascapemasaran hendaklah men-jangkau akhir masa edar dan hendaklah meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:

- jumlah bets per kekuatan dan per ukuran bets yang berbeda, di mana perlu;
- metode pengujian fisis, kimiawi, mikrobiologis dan biologis yang relevan;
- kriteria keberterimaan;
- rujukan metode pengujian
- uraian sistem tutup wadah;
- interval pengujian (titik waktu);
- kondisi penyimpanan untuk pengujian jangka panjang konsisten dengan penandaan produk; dan
- parameter lain yang berlaku spesifik bagi obat.

7.51 Protokol untuk program stabilitas pascapemasaran dapat berbeda dari protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen Izin Edar, apabila hal ini

and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored.

7.49 The on-going stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 10 Documentation, and results formalised as a report. The equipment used for the on-going stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 Premises, and Chapter 12 Qualification and validation.

7.50 The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:

- number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable
- relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods;
- acceptance criteria;
- reference to test methods;
- description of the container closure system(s);
- testing intervals (time points);
- description of the storage conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used; and
- other applicable parameters specific to the medicinal product.

7.51 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the Marketing Authorisation dossier provided that this is justified and

dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian).

7.52 Jumlah bets dan frekuensi pengujian hendaklah memberikan data yang cukup jumlahnya untuk memungkinkan melakukan analisis tren. Kecuali dijustifikasi lain, minimal satu bets per tahun dari produk yang dibuat untuk tiap kekuatan dan tiap jenis pengemasan primer, bila relevan, hendaklah dicakup dalam program studi stabilitas (kecuali tidak ada yang diproduksi selama setahun). Untuk produk di mana pemantauan stabilitas pascapemasaran akan memerlukan pengujian yang menggunakan hewan dan tidak tersedia alternatif yang sesuai, teknik yang tervalidasi tersedia, frekuensi pengujian dapat dipertimbangkan pendekatan risiko – manfaat. Prinsip desain *bracketing* dan *matrixing* dapat diterapkan jika dijustifikasi dalam protokol secara ilmiah.

7.53 Dalam situasi tertentu, bets-bets tambahan hendaklah dicakup dalam program stabilitas pascapemasaran. Misal, suatu studi stabilitas pascapemasaran hendaklah dilaksanakan pada tiap perubahan yang signifikan atau penyimpangan yang signifikan terhadap proses atau kemasan. Semua bets hasil kegiatan pengerjaan ulang, pengolahan ulang atau pemulihan hendaklah juga dipertimbangkan untuk dicakup.

7.54 Hasil studi stabilitas pascapemasaran hendaklah dapat diakses oleh personel kunci dan, terutama, personel yang berwenang. Apabila studi stabilitas *on-going* diselenggarakan pada lokasi di luar lokasi pembuatan produk ruahan atau produk akhir, hendaklah tersedia persetujuan tertulis antara kedua pihak. Hasil studi stabilitas *on-going* hendaklah tersedia di lokasi pembuatan untuk diperiksa oleh Badan POM.

7.55 HULS atau tren atipikal yang signifikan hendaklah diselidiki. Semua hasil HULS yang dikonfirmasi, atau tren negatif yang

documented in the protocol (for example the frequency of testing).

7.52 The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.

7.53 In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.

7.54 Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in particular, to the authorised person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the parties concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the Badan POM.

7.55 Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or

signifikan, bets produk yang terpengaruh di pasaran hendaklah dilaporkan kepada Badan POM. Dampak yang mungkin ada terhadap bets yang telah berada di pasaran hendaklah dipertimbangkan sesuai Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk, dan dikonsultasikan dengan Badan POM.

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

TRANSFER METODE ANALISIS

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

7.58 Transfer metode analisis dari satu laboratorium (laboratorium pemberi transfer) ke laboratorium lain (laboratorium penerima) hendaklah dijelaskan dalam protokol yang rinci.

7.59 Protokol transfer hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:

- identifikasi analisis yang akan dilakukan dan metode uji yang relevan yang akan ditransfer;
- identifikasi kebutuhan pelatihan tambahan;
- identifikasi baku dan sampel yang akan diuji;
- identifikasi kondisi pengiriman dan penyimpanan khusus sampel uji; dan

significant negative trend, affecting product batches released on the market should be reported to the Badan POM. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with Chapter 9 Handling of Product Complaints and Product Recalls, of the GMP Guide and in consultation with the Badan POM.

7.56 A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.

TECHNICAL TRANSFER OF TESTING METHODS

7.57 Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.

7.58 The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.

7.59 The transfer protocol should include, but not be limited to, the following parameters:

- identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer;
- identification of the additional training requirements;
- identification of standards and samples to be tested;
- identification of any special transport and storage conditions of test items;

- kriteria keberterimaan hendaklah didasarkan pada hasil validasi metode terkini.

7.60 Penyimpangan dari protokol hendaklah diselidiki sebelum proses transfer selesai. Laporan transfer metode analisis hendaklah mendokumentasikan hasil komparasi dari proses tersebut dan mengidentifikasi area yang memerlukan revalidasi metode analisis lebih lanjut, jika perlu.

7.61 Apabila perlu, persyaratan khusus yang dijelaskan dalam pedoman lain hendaklah digunakan untuk pelaksanaan transfer metode analisis tertentu (misal *Near Infrared Spectroscopy*/NIR).

and
- the acceptance criteria which should be based upon the current validation study of the methodology.

7.60 Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.

7.61 Where appropriate, specific requirements described in other guidelines should be addressed for the transfer of particular testing methods (e.g. Near Infrared Spectroscopy/NIR).

BAB 8

INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK

PRINSIP

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

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

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

- personel;
- bangunan-fasilitas termasuk fasilitas untuk personel;
- pemeliharaan bangunan dan peralatan;
- penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi;
- peralatan;
- produksi dan pengawasan selama-proses;
- pengawasan Mutu;
- dokumentasi;

CHAPTER 8

SELF INSPECTION, QUALITY AUDITS AND SUPPLIER'S AUDITS & APPROVAL

PRINCIPLE

The purpose of self inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with GMP on all aspects of production and quality control. The self inspection program should be designed to detect any short-coming towards the implementation GMP and to recommend the necessary corrective actions. Self inspection should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company and who can evaluate the implementation of GMP objectively.

Self inspection should be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasion, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure and record for self inspection should be documented, and there should be an effective follow-up programme.

8.1 Written instructions for self-inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on Good Manufacturing Practices requirements covering at least the following items:

- personnel;
- premises including personnel facilities;
- maintenance of buildings and equipment;
- storage of starting materials, packaging materials and finished products;
- equipment;
- production and in-process controls;
- quality Control;
- documentation;

- sanitasi dan higiene;
- program validasi dan revalidasi;
- kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
- prosedur penarikan obat jadi;
- penanganan keluhan;
- pengawasan label; dan
- hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.

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

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

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

8.4 Semua hasil inspeksi diri hendaklah dicatat. Laporan hendaklah mencakup:
- semua hasil pengamatan yang dilakukan selama pemeriksaan dan, bila memungkinkan; dan
- saran untuk tindakan perbaikan.

Pernyataan dari tindakan yang dilakukan hendaklah dicatat.

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

- sanitation and hygiene;
- validation and revalidation programmes;
- calibration of instruments or measurement systems;
- recall procedures;
- management of complaints;
- control of labels; and
- results of previous self inspection and any corrective steps taken.

They should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance.

8.2 Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent personnel(s) from the company. Management should appoint a self inspection team consisting of experts in their own fields and familiar with Good Manufacturing Practices.
Independent audit by external experts may also be useful.

8.3 Self Inspection may be conducted by part of unit depending on the company requirements; however, a complete self inspection should be conducted at least once a year. The frequency should be stated in the procedure for self inspection.

8.4 All self inspections should be recorded. Reports should contain:
- all the observations made during the inspections and, where applicable; and
- proposals for corrective measures.

Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.

8.5 There should be an effective follow-up programme. The company management should evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

AUDIT MUTU

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

AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK

8.7 Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah bertanggung jawab bersama bagian lain yang terkait untuk memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan bahan pengemas yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan.

8.8 Hendaklah dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok hendaklah disiapkan dan dikaji ulang.

8.9 Hendaklah dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi hendaklah mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok.

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

8.10 Semua pemasok yang telah ditetapkan hendaklah dievaluasi secara berkala.

QUALITY AUDIT

8.6 It may be useful to supplement self inspections with a quality audit. A quality audit consists of an examination and assessment of all or part of a quality management system with specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialist or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors. (see Chapter 11 Outsourced Activity).

SUPPLIER'S AUDITS AND APPROVAL

8.7 The head of Quality Management (Quality Assurance) should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

8.8 A list of approved suppliers of starting and packaging materials should be established and reviewed.

8.9 Before suppliers are approved and included in the approved suppliers list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied.

If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

8.10 All established suppliers should be evaluated regularly.

BAB 9

KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK

PRINSIP

Untuk melindungi kesehatan masyarakat, suatu sistem dan prosedur yang sesuai hendaklah tersedia untuk mencatat, menilai, menginvestigasi dan meninjau keluhan termasuk potensi cacat mutu dan, jika perlu, segera melakukan penarikan obat termasuk obat untuk uji klinik dari jalur distribusi secara efektif. Prinsip-prinsip Manajemen Risiko Mutu hendaklah diterapkan pada investigasi, penilaian cacat mutu dan proses pengambilan keputusan terkait dengan tindakan penarikan produk, tindakan perbaikan dan pencegahan serta tindakan pengurangan-risiko lain. Panduan yang berhubungan dengan prinsip-prinsip ini dicantumkan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi.

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

Dalam hal kegiatan alih daya, kontrak hendaklah menggambarkan peran dan tanggung jawab pabrik pembuat, pemegang Izin Edar dan/atau sponsor dan pihak ketiga terkait lainnya dalam kaitan dengan penilaian, pengambilan keputusan, dan penyebaran informasi dan implementasi

CHAPTER 9

COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

PRINCIPLE

In order to protect public health, a system and appropriate procedures should be in place to record, assess, investigate and review complaints including potential quality defects, and if necessary, to effectively and promptly recall medicinal products and investigational medicinal products for clinical trial from the distribution network. Quality Risk Management principles should be applied to the investigation and assessment of quality defects and to the decision-making process in relation to product recalls corrective and preventative actions and other risk-reducing actions. Guidance in relation to these principles is provided in Chapter 1 Pharmaceutical Quality System.

All concerned Competent Authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or product specification file, or any other serious quality problems) with a medicinal or investigational medicinal product for clinical trial which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. In situations where product on the market is found to be non-compliant with the marketing authorisation, there may be a requirement to notify Badan POM and/or concerned competent authorities according to relevant legislative requirements.

In case of outsourced activities, a contract should describe the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder and/or sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decision making, and dissemination of information and

tindakan pengurangan-risiko yang berkaitan dengan produk cacat. Panduan yang terkait dengan kontrak tercantum pada Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Kontrak tersebut juga hendaklah membahas cara berkomunikasi dengan penanggung jawab dari masing-masing pihak untuk pengelolaan masalah cacat mutu dan penarikan.

PERSONEL DAN PENGELOLAAN

9.1 Personel yang terlatih dan berpengalaman hendaklah bertanggung jawab untuk mengelola investigasi keluhan dan cacat mutu serta memutuskan tindakan yang harus diambil untuk mengelola setiap potensi risiko yang muncul akibat masalah tersebut, termasuk penarikan. Personel tersebut hendaklah independen dari bagian penjualan dan pemasaran, kecuali jika ada justifikasi. Apabila personel tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), hendaklah kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) segera diberitahukan secara formal setiap investigasi, setiap tindakan pengurangan-risiko dan setiap pelaksanaan penarikan obat.

9.2 Personel terlatih dan sumber daya yang memadai hendaklah tersedia untuk penanganan, penilaian, investigasi, peninjauan keluhan dan cacat mutu serta penerapan tindakan pengurangan-risiko. Personel terlatih dan sumber daya yang memadai juga hendaklah tersedia untuk berkomunikasi dengan otoritas pengawas obat.

9.3 Tim yang terdiri berbagai keahlian hendaklah dipertimbangkan, termasuk personel Manajemen Mutu yang mendapatkan pelatihan yang tepat.

implementation of risk-reducing actions relating to a defective product. Guidance in relation to contracts is provided in Chapter 11 Outsourced Activities. Such contracts should also address how to contact those responsible at each party for the management of quality defect and recall issues.

PERSONNEL AND ORGANISATION

9.1 Appropriately trained and experienced personnel should be responsible for managing complaint and quality defect investigations and for deciding the measures to be taken to manage any potential risk(s) presented by those issues, including recalls. These persons should be independent of the sales and marketing organisation, unless otherwise justified. If this person is not the head of Quality Management (Quality Assurance), the latter should be made formally aware of any investigations, any risk-reducing actions and any recall operations, in a timely manner.

9.2 Sufficient trained personnel and resources should be made available for the handling, assessment, investigation and review of complaints and quality defects and for implementing any risk-reducing actions. Sufficient trained personnel and resources should also be available for the management of interactions with competent authorities.

9.3 The use of inter-disciplinary teams should be considered, including appropriately trained Quality Management personnel.

9.4 Apabila penanganan keluhan dan cacat mutu dikelola secara terpusat di dalam organisasi, peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait hendaklah didokumentasikan. Pengelolaan terpusat (korporasi) tidak boleh mengakibatkan keterlambatan investigasi dan penanganan masalah.

PROSEDUR PENANGANAN DAN INVESTIGASI KELUHAN TERMASUK CACAT MUTU YANG MUNGKIN TERJADI

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

9.6 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan atau cacat mutu yang dicurigai berkaitan dengan pemalsuan.

9.7 Karena tidak semua keluhan yang diterima diakibatkan oleh cacat mutu, keluhan yang tidak menunjukkan potensi cacat mutu hendaklah didokumentasikan dengan tepat dan dikomunikasikan kepada bagian atau personel yang relevan yang bertanggung jawab atas investigasi dan pengelolaan keluhan terkait, misal dugaan efek samping.

9.8 Hendaklah tersedia prosedur untuk memfasilitasi permintaan investigasi mutu dari suatu bets obat dalam rangka investigasi dugaan efek samping yang dilaporkan.

9.9 Ketika investigasi cacat mutu dimulai, hendaklah tersedia

9.4 In situations in which complaint and quality defect handling is managed centrally within an organisation, the relative roles and responsibilities of the concerned parties should be documented. Central management should not, however, result in delays in the investigation and management of the issue.

PROCEDURES FOR HANDLING AND INVESTIGATING COMPLAINTS INCLUDING POSSIBLE QUALITY DEFECTS

9.5 There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue.

9.6 Special attention should be given to establishing whether a complaint or suspected quality defect relates to falsification.

9.7 As not all complaints received by a company may represent actual quality defects, complaints which do not indicate a potential quality defect should be documented appropriately and communicated to the relevant group or person responsible for the investigation and management of complaints of that nature, such as suspected adverse events.

9.8 There should be procedures in place to facilitate a request to investigate the quality of a batch of a medicinal product in order to support an investigation into a reported suspected adverse event.

9.9 When a quality defect investigation is initiated, procedures should be in

prosedur yang setidaknya mencakup hal-hal berikut:

a) deskripsi cacat mutu yang dilaporkan;
b) penentuan luas dari cacat mutu. Hendaklah dilakukan pemeriksaan atau pengujian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal, dan dalam kasus tertentu, peninjauan catatan produksi bets, catatan sertifikasi bets dan catatan distribusi bets (khususnya untuk produk yang tidak tahan panas) hendaklah dilakukan;
c) kebutuhan untuk meminta sampel atau produk cacat yang dikembalikan dan bila sampel telah tersedia, kebutuhan untuk melakukan evaluasi yang memadai;
d) penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, berdasarkan tingkat keparahan dan luas dari cacat mutu;
e) proses pengambilan keputusan yang akan digunakan terkait dengan kemungkinan kebutuhan tindakan pengurangan-risiko dalam jaringan distribusi, seperti penarikan bets/produk atau tindakan lain;
f) penilaian dampak dari tindakan penarikan obat terhadap ketersediaannya di peredaran bagi pasien, dan kebutuhan untuk melaporkan dampak penarikan obat kepada otoritas terkait;
g) komunikasi internal dan eksternal yang perlu dilakukan sehubungan dengan cacat mutu dan investigasi;
h) identifikasi potensi akar masalah dari cacat mutu; dan
i) kebutuhan untuk melakukan identifikasi dan mengimplementasikan Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan yang tepat, dan penilaian terhadap efektivitasnya.

place to address at least the following:

a) the description of the reported quality defect;
b) the determination of the extent of the quality defect. The checking or testing of reference and/or retention samples should be considered as part of this, and in certain cases, a review of the batch production record, the batch certification record and the batch distribution records (especially for temperature-sensitive products) should be performed;
c) the need to request a sample, or the return, of the defective product from the complainant and, where a sample is provided, the need for an appropriate evaluation to be carried out;
d) the assessment of the risk(s) posed by the quality defect, based on the severity and extent of the quality defect;
e) the decision-making process that is to be used concerning the potential need for risk-reducing actions to be taken in the distribution network, such as batch or product recalls, or other actions;
f) the assessment of the impact that any recall action may have on the availability of the medicinal product to patients in any affected market, and the need to notify the relevant authorities of such impact;
g) the internal and external communications that should be made in relation to a quality defect and its investigation;
h) the identification of the potential root cause(s) of the quality defect; and
i) the need for appropriate Corrective and Preventive Actions (CAPAs) to be identified and implemented for the issue, and for the assessment of the effectiveness of those CAPAs.

INVESTIGASI DAN PENGAMBILAN KEPUTUSAN

9.10 Informasi yang dilaporkan terkait kemungkinan cacat mutu hendaklah dicatat, termasuk semua data yang asli dan rinci. Keabsahan dan luas dari cacat mutu yang dilaporkan hendaklah didokumentasikan dan dinilai sesuai dengan prinsip Manajemen Risiko Mutu untuk mendukung keputusan tingkat investigasi dan tindakan yang diambil.

9.11 Jika ditemukan atau dicurigai cacat mutu pada suatu bets, maka hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa bets atau mungkin produk lain untuk memastikan apakah bets lain atau produk lain tersebut juga terkena dampak. Secara khusus hendaklah diinvestigasi apabila bets lain mengandung bagian atau komponen yang cacat.

9.12 Investigasi cacat mutu hendaklah mencakup tinjauan terhadap laporan cacat mutu sebelumnya atau informasi terkait lain untuk mencari indikasi masalah spesifik atau berulang yang memerlukan perhatian dan mungkin memerlukan tindakan regulasi lebih lanjut.

9.13 Keputusan yang dibuat selama dan setelah investigasi cacat mutu hendaklah mencerminkan tingkat risiko yang ditunjukkan oleh cacat mutu serta keseriusan setiap ketidakpatuhan terhadap persyaratan dokumen Izin Edar/ spesifikasi produk atau CPOB. Keputusan tersebut hendaklah diambil tepat waktu untuk memastikan keselamatan pasien dengan cara yang sesuai dengan tingkat risiko yang diakibatkan oleh masalah tersebut.

INVESTIGATION AND DECISION-MAKING

9.10 The information reported in relation to possible quality defects should be recorded, including all the original details. The validity and extent of all reported quality defects should be documented and assessed in accordance with Quality Risk Management principles in order to support decisions regarding the degree of investigation and action taken.

9.11 If a quality defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches and in some cases other products, in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain portions of the defective batch or defective components should be investigated.

9.12 Quality defect investigations should include a review of previous quality defect reports or any other relevant information for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly further regulatory action.

9.13 The decisions that are made during and following quality defect investigations should reflect the level of risk that is presented by the quality defect as well as the seriousness of any non-compliance with respect to the requirements of the marketing authorisation/ product specification file or GMP. Such decisions should be timely to ensure that patient safety is maintained, in a way that is commensurate with the level of risk that is presented by those issues.

9.14 Informasi yang komprehensif tentang jenis dan luas dari cacat mutu tidak selalu diperoleh pada tahap awal investigasi, oleh karena itu proses pengambilan keputusan hendaklah tetap memastikan bahwa tindakan pengurangan-risiko yang tepat diambil selama investigasi dilakukan. Semua keputusan dan tindakan yang diambil sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah didokumentasikan.

9.15 Cacat mutu hendaklah dilaporkan tepat waktu oleh pabrik pembuat kepada pemegang Izin Edar dan semua otoritas pengawas obat terkait dalam kasus-kasus di mana cacat mutu dapat mengakibatkan penarikan atau pembatasan pasokan produk.

ANALISIS AKAR MASALAH DAN TINDAKAN PERBAIKAN DAN PENCEGAHAN

9.16 Tingkat analisis akar masalah yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi cacat mutu. Apabila akar masalah cacat mutu yang sebenarnya tidak dapat ditentukan, pertimbangan hendaklah diberikan untuk mengidentifikasi akar masalah yang paling mungkin dan tindakan untuk mengatasinya.

9.17 Bila faktor kesalahan personel dicurigai atau diidentifikasi sebagai penyebab cacat mutu, hendaklah dijustifikasi secara formal dan hati-hati untuk memastikan bahwa kesalahan proses, prosedural, sistem atau masalah lain tidak terabaikan.

9.18 Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan yang tepat hendaklah diidentifikasi dan diambil sebagai tindak lanjut terhadap cacat mutu. Efektivitas tindakan tersebut hendaklah dipantau dan dinilai.

9.14 As comprehensive information on the nature and extent of the quality defect may not always be available at the early stages of an investigation, the decision making processes should still ensure that appropriate risk-reducing actions are taken at an appropriate time-point during such investigations. All the decisions and measures taken as a result of a quality defect should be documented.

9.15 Quality defects should be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder/sponsor and all concerned competent authorities in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.

ROOT CAUSE ANALYSIS AND CORRECTIVE AND PREVENTATIVE ACTIONS

9.16 An appropriate level of root cause analysis work should be applied during the investigation of quality defects. In cases where the true root cause(s) of the quality defect cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.

9.17 Where human error is suspected or identified as the cause of a quality defect, this should be formally justified and care should be exercised so as to ensure that process, procedural or system-based errors or problems are not overlooked, if present.

9.18 Appropriate CAPAs should be identified and taken in response to a quality defect. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed.

9.19 Catatan cacat mutu hendaklah dikaji dan dilakukan analisis tren secara berkala.

9.19 Quality defect records should be reviewed and trend analyses should be performed regularly.

PENARIKAN PRODUK DAN KEMUNGKINAN TINDAKAN PENGURANGAN-RISIKO LAIN

PRODUCT RECALLS AND OTHER POTENTIAL RISK-REDUCING ACTIONS

9.20 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang jika perlu dikaji dan dimutakhirkan secara berkala, untuk mengatur segala tindakan penarikan atau tindakan pengurangan-risiko lain.

9.20 There should be established written procedures, regularly reviewed and updated when necessary, in order to undertake any recall activity or implement any other risk-reducing actions.

9.21 Setelah produk diedarkan, pengembalian apa pun dari jalur distribusi sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah dianggap dan dikelola sebagai penarikan. (Ketentuan ini tidak berlaku untuk pengambilan atau pengembalian sampel produk dari jalur distribusi untuk memfasilitasi investigasi terhadap masalah/laporan cacat mutu).

9.21 After a product has been placed on the market, any retrieval of it from the distribution network as a result of a quality defect should be regarded and managed as a recall. (This provision does not apply to the retrieval (or return) of samples of the product from the distribution network to facilitate an investigation into a quality defect issue/report.)

9.22 Pelaksanaan penarikan hendaklah mampu untuk dilakukan segera setiap saat. Dalam kasus tertentu, untuk melindungi kesehatan masyarakat pelaksanaan penarikan mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan luas dari cacat mutu.

9.22 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time. In certain cases recall operations may need to be initiated to protect public health prior to establishing the root cause(s) and full extent of the quality defect

9.23 Catatan distribusi bets/produk hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap penarikan. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bets dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor.

9.23 The batch/product distribution records should be readily available to the persons responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products.

9.24 Dalam hal obat untuk uji klinik, semua lokasi dan negara tujuan uji

9.24 In the case of investigational medicinal products for clinical trial, all

klinik hendaklah diidentifikasi. Obat untuk uji klinik yang telah memiliki Izin Edar, pabrik pembuat hendaklah bekerja sama dengan sponsor untuk memberitahukan pemilik Izin Edar tentang setiap cacat mutu yang terkait obat tersebut. Sponsor hendaklah menerapkan prosedur untuk mengungkap identitas produk *blinded*, apabila diperlukan dilakukan penarikan secara cepat. Sponsor hendaklah memastikan bahwa prosedur untuk mengungkapkan identitas produk *blinded* hanya dilakukan jika diperlukan.

9.25 Pertimbangan hendaklah diberikan setelah berkonsultasi dengan otoritas pengawas obat terkait, cakupan jalur distribusi untuk melakukan tindakan penarikan, dengan mempertimbangkan potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat dan setiap dampak yang mungkin terjadi dari tindakan penarikan yang diajukan. Otoritas pengawas obat hendaklah diberitahukan apabila tidak ada tindakan penarikan yang diusulkan untuk bets yang cacat karena bets telah kedaluwarsa (misalnya produk dengan masa kedaluwarsa yang pendek).

9.26 Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diinformasikan sebelumnya jika produk akan ditarik. Untuk masalah yang sangat serius (misalnya produk yang berpotensi menimbulkan dampak serius pada kesehatan pasien), tindakan pengurangan-risiko yang cepat (seperti penarikan produk) hendaklah dilakukan sebelum melapor kepada otoritas pengawas obat.

trial sites should be identified and the countries of destination should be indicated. In the case of an investigational medicinal product for clinical trial for which a marketing authorisation has been issued, the manufacturer of the investigational medicinal product for clinical trial should, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any quality defect that could be related to the authorised medicinal product. The sponsor should implement a procedure for the rapid unblinding of blinded products, where this is necessary for a prompt recall. The sponsor should ensure that the procedure discloses the identity of the blinded product only in so far as is necessary.

9.25 Consideration should be given following consultation with the concerned competent authorities, as to how far into the distribution network a recall action should extend, taking into account the potential risk to public health and any impact that the proposed recall action may have. The Competent authorities should also be informed in situations in which no recall action is being proposed for a defective batch because the batch has expired (such as with short shelf-life products.)

9.26 All concerned competent authorities should be informed in advance in cases where products are intended to be recalled. For very serious issues (i.e. those with the potential to seriously impact upon patient health), rapid risk reducing actions (such as a product recall) may have to be taken in advance of notifying the competent authorities.

9.27 Hendaklah dipertimbangkan apabila tindakan penarikan yang diajukan dapat mempengaruhi pasar dengan cara yang berbeda-beda, terkait dengan hal tersebut, tindakan pengurangan-risiko yang tepat dan spesifik untuk pasar tertentu hendaklah dibuat dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Dengan mempertimbangkan penggunaan terapi, risiko kekurangan obat yang tidak memiliki alternatif hendaklah dipertimbangkan sebelum memutuskan tindakan pengurangan-risiko seperti penarikan. Setiap keputusan untuk tidak melakukan tindakan pengurangan-risiko yang tidak diperlukan hendaklah disetujui oleh otoritas pengawas obat terkait.

9.27 It should also be considered whether the proposed recall action may affect different markets in different ways, and if this is the case, appropriate market specific risk-reducing actions should be developed and discussed with the concerned competent authorities. Taking account of its therapeutic use the risk of shortage of a medicinal product which has no authorised alternative should be considered before deciding on a risk-reducing action such as a recall. Any decisions not to execute a risk-reducing action which would otherwise be required should be agreed with the competent authority in advance.

9.28 Produk yang ditarik hendaklah diberi identitas dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut. Disposisi formal dari semua bets yang ditarik hendaklah dibuat dan didokumentasikan.

9.28 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate. A formal disposition of all recalled batches should be made and documented.

9.29 Perkembangan proses penarikan hendaklah dicatat sampai selesai dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk/bets yang dikirim dan yang dikembalikan.

9.29 The progress of the recall process should be recorded until closure and a final report issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the concerned products/batches.

9.30 Efektivitas penyelenggaraan penarikan hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan ketangguhan dan kelayakan prosedur yang digunakan. Evaluasi tersebut hendaklah diperluas baik dalam hari kerja maupun di luar hari kerja dan saat melakukan evaluasi hendaklah mempertimbangkan apakah simulasi penarikan perlu dilakukan. Evaluasi ini hendaklah didokumentasikan dan dijustifikasi.

9.30 The effectiveness of the arrangements in place for recalls should be periodically evaluated to confirm that they remain robust and fit for use. Such evaluations should extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations and, when performing such evaluations, consideration should be given as to whether mock-recall actions should be performed. This evaluation should be documented and justified.

9.31 Selain penarikan, perlu dipertimbangkan tindakan tambahan untuk mengurangi risiko yang terjadi akibat cacat mutu. Tindakan tersebut dapat mencakup penerbitan surat yang memperingatkan tenaga kesehatan profesional terkait penggunaan bets yang berpotensi cacat. Hal ini hendaklah dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat terkait.

9.31 In addition to recalls, there are other potential risk-reducing actions that may be considered in order to manage the risks presented by quality defects. Such actions may include the issuance of cautionary communications to healthcare professionals in relation to their use of a batch that is potentially defective. These should be considered on a case-by-case basis and discussed with the concerned competent authorities.

BAB 10

DOKUMENTASI

PRINSIP

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

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

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

CHAPTER 10

DOCUMENTATION

PRINCIPLE

Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Pharmaceutical Quality System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Pharmaceutical Quality System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated. Further reference on the implementation of Good Documentation Practice to assure the integrity of the documents and records may refer to the WHO Guidance on Good Data and Record Management Practices or other international guide.

There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance: procedures/instructions (directions, requirements) and records/reports. Appropriate good documentation practice should be applied with respect to the type of document.

Suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. Documents should be free from errors and available in writing. The term ‘written’ means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.

bentuk yang mudah terbaca oleh manusia.

DOKUMENTASI CPOB YANG DIPERLUKAN (BERDASARKAN JENIS)

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

Jenis instruksi (petunjuk, atau persyaratan):

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

Jenis Catatan/Laporan:

- **Catatan:** menyajikan bukti dari berbagai tindakan yang dilakukan untuk membuktikan pematuhan terhadap instruksi, misal kegiatan, kejadian,

REQUIRED GMP DOCUMENTATION (BY TYPE)

Site Master File: a document describing the GMP related activities of the manufacturer.

Instructions (directions, or requirements) type:

- **Specifications:** describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.
- **Master Production Document, Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions/Analytical Method:** provide detail all the starting materials, equipment and computerised systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies (PAT) to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria
- **Procedures**: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations.
- **Protocols** (qualification, validation, stability study, etc): give instructions for performing and recording certain discreet operations.
- **Technical Agreements**: are agreed between contract givers and acceptors for outsourced activities.

Record/Report type:

- **Records**: provide evidence of various actions taken to demonstrate compliance with instructions, e.g. activities, events, investigations, and in the case of

investigasi, dalam hal bets yang dibuat, merupakan riwayat setiap bets produk, termasuk distribusinya. Catatan meliputi data mentah yang digunakan untuk menghasilkan catatan lain. Untuk catatan elektronik yang mengatur pengguna hendaklah ditentukan data mana yang akan digunakan sebagai data mentah. Paling tidak, semua data yang menjadi dasar keputusan kualitas hendaklah didefinisikan sebagai data mentah.

- **Sertifikat Analisis:** berisi ringkasan hasil pengujian sampel produk atau bahan termasuk evaluasi untuk memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

- **Laporan:** mendokumentasikan pelaksanaan kegiatan tertentu, pelaksanaan proyek atau penyelidikan tertentu, dilengkapi hasil, kesimpulan dan rekomendasi.

PEMBUATAN DAN PENGENDALIAN DOKUMEN

10.1 Semua jenis dokumen hendaklah ditetapkan dan dipatuhi. Persyaratan berlaku sama untuk semua jenis media dokumen. Sistem yang rumit perlu dipahami, didokumentasikan dengan baik, divalidasi dan dilakukan pengendalian yang tepat hendaklah tersedia. Banyak dokumen (prosedur/instruksi dan/atau catatan) dapat berbentuk hibrida, yaitu beberapa elemen berbasis elektronik dan yang berbasis kertas. Hubungan dan tindakan pengendalian untuk dokumen induk, kopi resmi, penanganan dan pencatatan data perlu dijelaskan untuk sistem hibrida dan manual/elektronik. Pengendalian yang tepat untuk dokumen elektronik seperti format (*template*), formulir, dan dokumen induk hendaklah diimplementasikan. Pengendalian yang tepat hendaklah disediakan untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan.

manufactured batches a history of each batch of product, including its distribution. Records include the raw data which is used to generate other records. For electronic records regulated users should define which data are to be used as raw data. At least, all data on which quality decisions are based should be defined as raw data.

- **Certificates of Analysis**: provide a summary of testing results on samples of products or materials together with the evaluation for compliance to a stated specification.

- **Reports**: document the conduct of particular exercises, projects or investigations, together with results, conclusions and recommendations.

GENERATION AND CONTROL OF DOCUMENT

10.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (procedures/instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogenous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.

10.2 Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan hati-hati. Dokumen tersebut hendaklah sesuai dengan Berkas Spesifikasi Produk, dokumen Izin Industri Farmasi dan Izin Edar yang relevan. Reproduksi dokumen dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kesalahan yang disebabkan proses reproduksi.

10.3 Dokumen yang berisi prosedur/instruksi hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personel yang tepat dan diberi wewenang. Isi dokumen hendaklah tidak bermakna ganda dan diberi penandaan secara unik. Tanggal berlaku hendaklah ditetapkan.

10.4 Dokumen yang berisi instruksi hendaklah disajikan dengan rapi dan mudah dicek. Gaya dan bahasa dokumen hendaklah sesuai dengan penggunaan. Prosedur Tetap/Instruksi dan Metode Kerja hendaklah ditulis dengan kalimat perintah.

10.5 Dokumen dalam Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah dikaji secara berkala dan dijaga agar selalu mutakhir. Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindarkan penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku lagi secara tidak sengaja.

10.6 Dokumen tidak boleh ditulis-tangan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, hendaklah disediakan cukup ruangan untuk mencatat data.

CARA DOKUMENTASI YANG BAIK

10.7 Pencatatan yang ditulis tangan hendaklah jelas, terbaca dan tidak mudah terhapus.

10.8 Semua perubahan yang dilakukan terhadap pencatatan pada dokumen hendaklah ditandatangani dan diberi

10.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process

10.3 Documents containing procedures/ instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined.

10.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures/Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style.

10.5 Documents within the Pharmaceutical Quality System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.

10.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.

GOOD DOCUMENTATION PRACTICES

10.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.

10.8 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading

tanggal; perubahan hendaklah memungkinkan pembacaan informasi semula. Di mana perlu, alasan perubahan hendaklah dicatat.

10.9 Catatan hendaklah dibuat atau dilengkapi pada saat kegiatan dilakukan dan sedemikian rupa sehingga semua aktivitas yang signifikan mengenai pembuatan obat dapat ditelusuri.

PENYIMPANAN DOKUMEN

10.10 Hendaklah dijelaskan dengan baik catatan mana yang terkait dengan tiap kegiatan pengolahan dan tempat penyimpanan catatan. Pengendalian yang aman harus tersedia untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan dan validasi bila diperlukan.

10.11 Diperlukan persyaratan khusus untuk catatan bets yang harus disimpan selama satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets atau lima tahun setelah diluluskan bets oleh Pemastian Mutu, yang mana yang lebih lama. Catatan bets obat untuk uji klinik harus disimpan paling sedikit lima tahun setelah uji klinik selesai atau penghentian formal. Persyaratan lain untuk penyimpanan dokumen dapat dijelaskan dalam peraturan perundang-undangan terkait dengan jenis produk tertentu (misal *Advanced Therapy Medicinal Products*) dan penentuan jangka waktu penyimpanan yang lebih lama ditetapkan untuk dokumen tertentu.

10.12 Untuk jenis dokumentasi lain, periode penyimpanan tergantung pada kegiatan bisnis yang didukung oleh dokumen. Dokumen kritis, termasuk data mentah (misal yang berhubungan dengan validasi atau stabilitas), yang mendukung informasi dalam persetujuan Izin Edar hendaklah disimpan selama Izin masih berlaku. Mungkin pengabaian dokumen dapat

of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

10.9 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.

RETENTION OF DOCUMENTS

10.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.

10.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the Quality Assurance, whichever is the longer. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.

10.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorisation remains in force. It may be

diterima (misal data mentah yang mendukung laporan validasi atau laporan stabilitas) apabila data telah diganti dengan kumpulan data baru. Justifikasi ini hendaklah didokumentasikan dan mempertimbangkan persyaratan penyimpanan catatan bets; misal, dalam kasus data validasi proses, data mentah penyerta hendaklah disimpan dalam jangka waktu minimal sepanjang catatan untuk semua bets yang pelulusannya didukung oleh kegiatan validasi.

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

Spesifikasi

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

Spesifikasi untuk bahan awal dan bahan pengemas

10.14 Spesifikasi untuk bahan awal dan pengemasan primer atau cetak hendaklah mencakup, jika memungkinkan:
a) deskripsi bahan, mencakup:
- nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
- rujukan monografi farmakope, bila ada;
- pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan; dan
- spesimen bahan cetak;

b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian;
c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan;
d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan

considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise.

The following section gives some examples of required documents. The Pharmaceutical Quality System should describe all documents required to ensure product quality and patient safety.

Specifications

10.13 There should be appropriately authorised and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products.

Specifications for Starting and packaging Materials

10.14 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include or provide reference to, if applicable:
a) a description of the materials, including:
- the designated name and the internal code reference;
- the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
- the approved suppliers and, if reasonable, the original producer of the material; and
- a specimen of printed materials;

b) directions for sampling and testing;
c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
d) storage conditions and precautions; and

e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

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

Spesifikasi Produk jadi

10.16 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup atau memberikan referensi ke:

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

Dokumen Produksi Induk

10.17 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal hendaklah mencakup nama, bentuk sediaan, kekuatan dan deskripsi produk, nama penyusun dan bagiannya, nama pemeriksa serta daftar distribusi dokumen dan berisi hal sebagai berikut:

a) informasi bersifat umum yang menguraikan jenis bahan pengemas primer yang harus digunakan atau alternatifnya, pernyataan mengenai stabilitas produk, tindakan pengamanan selama penyimpanan dan tindakan pengamanan lain yang harus dilakukan selama pengolahan dan pengemasan produk;

e) the maximum period of storage before re-examination.

Specifications for Intermediate and Bulk Products

10.15 Specifications for intermediate and bulk products should be available for critical steps or if these are purchased or dispatched. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

Specifications for Finished Products

10.16 Specifications for finished products should include or provide reference to:

a) the designated name of the product and the code reference where applicable;
b) the formula;
c) a description of the pharmaceutical form and package details;
d) directions for sampling and testing;
e) the qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits;
f) the storage conditions and any special handling precautions, where applicable; and
g) the shelf-life.

Master Production Document

10.17 A formally authorized Master Production Document should include the product name, dosage form, strength and description, the writer's name and department, name of verifier and list of document distribution and contain the following data:

a) general information describing the type of primary packaging material to be used or its alternative, statement of the product stability, safety precautions during storage and other precautions to be taken during processing and packaging of the product;

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

FORMULA PEMBUATAN DAN PROSEDUR PENGOLAHAN INDUK

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

10.19 Prosedur Pengolahan Induk hendaklah mencakup:
a) pernyataan mengenai lokasi pengolahan dan peralatan utama yang digunakan;
b) metode atau rujukan metode yang digunakan untuk mempersiapkan peralatan kritis (misal pembersihan, perakitan, kalibrasi, sterilisasi);

b) product composition or formula for one dosage unit as well as for a sample of batch size;
c) a complete list of starting materials whether they remain unchanged or become altered during processing;
d) specification of starting materials;
e) a complete list of packaging materials;
f) specification of primary packaging materials;
g) processing and packaging procedures;
h) list of equipment which may be used for processing and packaging;
i) in-process control during processing and packaging; and
j) product shelf-life.

MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS

10.18 The Manufacturing Formula should include:
a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;
b) a description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;
c) a list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing; and
d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

10.19 The Processing Instructions should include:
a) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;
b) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising);

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 hendaklah tersedia yang mencakup, berikut ini:
a) nama produk; termasuk nomor bets produk ruahan dan produk jadi;
b) deskripsi bentuk sediaan dan kekuatan, di mana perlu;
c) ukuran kemasan yang dinyatakan dalam jumlah, berat atau volume produk dalam wadah akhir;
d) daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
e) bila perlu, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor bets dan tanggal kedaluwarsa produk;
f) memeriksa bahwa peralatan dan area kerja bersih dari produk, dokumen atau bahan sebelumnya

c) checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use;
d) detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pre- treatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temperature etc)];
e) the instructions for any in-process controls with their limits;
f) where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable; and
g) any special precautions to be observed.

Packaging Instructions

10.20 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following:
a) name of the product; including the batch number of bulk and finished product;
b) description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;
c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;
d) a complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;
e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;
f) checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials

dalam rencana pengemasan (kesiapan jalur), dan peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan;

g) tindakan pencegahan khusus yang diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur sebelum kegiatan dimulai;
h) deskripsi kegiatan pengemasan, termasuk kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan
i) pengawasan selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas keberterimaan.

Catatan Pengolahan Bets

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

a) nama dan nomor bets produk;

b) tanggal dan waktu dari permulaan, dari tahap antara yang signifikan dan dari penyelesaian pengolahan;

c) identifikasi (paraf) operator yang melakukan berbagai langkah pengolahan yang signifikan dan, di mana paraf personel yang memeriksa tiap kegiatan ini (misalnya penimbangan);
d) nomor bets dan/atau nomor kontrol analisis dan jumlah nyata tiap bahan awal yang ditimbang atau diukur (termasuk nomor bets dan jumlah bahan hasil pemulihan atau hasil pengolahan ulang yang ditambahkan);
e) semua kegiatan pengolahan atau kejadian yang relevan dan peralatan utama yang digunakan;
f) catatan pengawasan selama-proses dan paraf personel yang melaksanakan serta hasil yang

not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;

g) special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order toascertain the line clearance before operations begin;
h) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; and
i) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

Batch Processing Record

10.21 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:

a) the name and batch number of the product;
b) dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;
c) identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;
d) the batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
e) any relevant processing operation or event and major equipment used;
f) a record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results

diperoleh;
g) hasil produk yang diperoleh dari setiap tahap pengolahan dan penting;
h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan dari Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan; dan
i) persetujuan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap proses pengolahan.

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

Catatan Pengemasan Bets

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

Catatan pengemasan bets hendaklah berisi informasi berikut:

a) nama dan nomor bets produk;

b) tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;
c) identifikasi (paraf) operator yang melakukan berbagai langkah pengemasan yang signifikan dan, di mana perlu paraf personel yang memeriksa tiap kegiatan ini;

d) catatan pemeriksaan terhadap identitas dan konformitas dengan Prosedur Pengemasan Induk termasuk hasil pengawasan selama-proses;
e) rincian kegiatan pengemasan yang dilakukan, termasuk referensi peralatan dan jalur pengemasan yang digunakan;
f) apabila dimungkinkan, sampel bahan pengemas cetak yang digunakan, termasuk spesimen dari

obtained;
g) the product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;
h) notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions; and

i) approval by the person responsible for the processing operations.

Note: Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and OOS data reports.

Batch Packaging Record

10.22 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions.

The batch packaging record should contain the following information:

a) the name and batch number of the product;
b) the date(s) and times of the packaging operations;
c) identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;
d) records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

e) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;
f) whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the

kodifikasi bets, pencetakan tanggal daluwarsa serta semua pencetakan tambahan; dan

g) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk semua penyimpangan terhadap Prosedur Pengemasan Induk.

PROSEDUR DAN CATATAN

Penerimaan

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

10.24 Catatan penerimaan hendaklah mencakup:

a) nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
b) nama “internal” dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan a)];
c) tanggal penerimaan;
d) nama pemasok dan, bila mungkin, nama pabrik pembuat;
e) nomor bets atau referen pabrik pembuat;
f) jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
g) nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
h) komentar yang relevan.

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

Pengambilan Sampel

10.26 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup, metode dan alat yang digunakan, jumlah yang diambil dan tindakan pengamanan yang

batch coding, expiry dating and any additional overprinting; and

g) notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions.

PROCEDURES AND RECORDS

Receipt

10.23 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials.

10.24 The records of the receipts should include:

a) the name of the material on the delivery note and the containers;
b) the "in-house" name and/or code of material (if different from a);
c) date of receipt;
d) supplier’s name and manufacturer’s name;
e) manufacturer’s batch or reference number;
f) total quantity and number of containers received;
g) the batch number assigned after receipt; and
h) any relevant comment.

10.25 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

Sampling

10.26 There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid

diperhatikan untuk menghindarkan kontaminasi terhadap bahan atau penurunan mutu.

Pengujian

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

Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

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

a) penanggung jawab untuk pembersihan alat;
b) jadwal pembersihan, termasuk sanitasi, bila perlu;
c) deskripsi lengkap dari metode pembersihan dan bahan pembersih yang digunakan termasuk pengenceran bahan pembersih yang digunakan;
d) instruksi pembongkaran dan pemasangan kembali tiap bagian alat, bila perlu, untuk memastikan pembersihan yang benar;
e) instruksi untuk menghilangkan atau meniadakan identitas bets sebelumnya;
f) instruksi untuk melindungi alat yang sudah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan;
g) pemeriksaan kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
h) menetapkan jangka waktu maksimum yang sesuai untuk pelaksanaan pembersihan alat setelah selesai digunakan produksi.

contamination of the material or any deterioration in its quality.

Testing

10.27 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded

Cleaning and Sanitation Procedures

10.28 Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of medicinal product including intermediates. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:
a) assignment of responsibility for cleaning of equipment;
b) cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
c) a complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
d) when appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
e) instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;
f) instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
g) inspection of equipment for cleanliness immediately before use; and
h) establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.

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

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

Lain-lain

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

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

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

- validasi dan kualifikasi proses, peralatan dan sistem;
- rakitan peralatan dan kalibrasi;
- transfer teknologi;
- pemeliharaan, pembersihan dan sanitasi;
- hal yang berkaitan dengan personel termasuk daftar tanda tangan, pelatihan CPOB dan masalah teknis, pakaian dan higiene dan verifikasi efektivitas pelatihan;
- pemantauan lingkungan;
- pengendalian hama;
- keluhan;

10.29 In all instances, the cleaning sanitation and hygiene procedures should be validated and periodically assessed to ensure that the effectiveness of the procedures meet the requirements.

10.30 There should be written procedures and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for: cleaning and sanitization; personnel matters including training, clothing, hygiene; environmental monitoring; pest control.

Other

10.31 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data.

10.32 Records should be maintained for the distribution of each batch of a product in order to facilitate recall of any batch, if necessary.

10.33 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples:

- validation and qualification of processes, equipment and systems;
- equipment assembly and calibration;
- technology transfer;
- maintenance, cleaning and sanitation;
- personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training;
- environmental monitoring;
- pest control;
- complaints;

- penarikan obat;
- produk kembalian;
- pengendalian perubahan;
- investigasi penyimpangan dan ketidaksesuaian;
- inspeksi diri terkait kualitas/ pemenuhan CPOB;
- ringkasan catatan di mana berlaku (misal pengkajian mutu produk); dan
- audit pemasok.

- recalls;
- returns;
- change control;
- investigations into deviations and non-conformances;
- internal quality/GMP compliance audits;
- summaries of records where appropriate (e.g. product quality review); and
- supplier audits.

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

10.34 Clear operating procedures should be available for major items of production and test equipment.

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

10.35 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

10.36 Indeks dokumen dalam Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah tersedia.

10.36 An inventory of documents within the Pharmaceutical Quality System should be maintained.

BAB 11

KEGIATAN ALIH DAYA

PRINSIP

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

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

UMUM

11.1 Hendaklah 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 hendaklah sesuai dengan peraturan regulasi dan Izin Edar untuk produk terkait.

CHAPTER 11

OUTSOURCED ACTIVITIES

PRINCIPLE

Any activity covered by the GMP Guide that is outsourced should be appropriately defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or operation of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the roles and responsibilities of each party. The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver must clearly state the way that the Quality Assurance Head certifying each batch of product for release exercises his/her full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Badan POM with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of Contract Acceptors and Contract Givers to consumers.

GENERAL

11.1 There should be a written contract covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, and any technical arrangements made in connection with it.

11.2 All arrangements for the outsourced activities including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned, where applicable.

11.3 Jika pemegang Izin Edar dan Izin Industri Farmasi tidak sama, pengaturan yang tepat hendaklah dibuat dengan mempertimbangkan semua prinsip yang dijelaskan dalam bab ini dan mengikuti peraturan yang berlaku.

11.4 Pembuatan obat alih daya di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang berlaku yang diterbitkan oleh Badan POM.

PEMBERI KONTRAK

11.5 Sistem Mutu Industri Farmasi Pemberi Kontrak hendaklah mencakup pengawasan dan pengkajian terhadap kegiatan alih daya. Pemberi Kontrak bertanggung jawab secara penuh untuk menjamin ada proses yang memastikan pengawasan terhadap kegiatan alih daya. Proses ini hendaklah memasukkan prinsip manajemen risiko mutu termasuk:

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

11.5.2 Pemberi Kontrak hendaklah menyediakan semua informasi dan pengetahuan yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan yang dialihdayakan secara benar sesuai peraturan yang berlaku dan Izin Edar produk terkait. Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang

11.3 Where the Marketing Authorisation holder and the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter and in accordance with regulations in force.

11.4 Contract manufacture in Indonesia may be undertaken only by a manufacturer holding valid GMP certificate issued by the Badan POM.

THE CONTRACT GIVER

11.5 The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver should include the control and review of any outsourced activities. The Contract Giver is ultimately responsible to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities. These processes should incorporate quality risk management principles and notably include:

11.5.1 prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;

11.5.2 the Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information and knowledge necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems

berkaitan dengan produk atau pekerjaan yang dapat membahayakan bangunan-fasilitas, peralatan, personel, bahan atau produk lain; dan

11.5.3 Pemberi Kontrak hendaklah memantau dan mengkaji kinerja Penerima Kontrak dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan dan pelaksanaannya.

11.6 Kepala Pemastian Mutu Pemberi Kontrak hendaklah:

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

11.6.2 memastikan, baik sendiri maupun berdasarkan konfirmasi dari Kepala Pemastian Mutu dari Penerima Kontrak, bahwa semua produk dan bahan yang dikirim oleh Penerima Kontrak telah diproses sesuai dengan CPOB dan Izin Edar.

PENERIMA KONTRAK

11.7 Penerima Kontrak hendaklah dapat melaksanakan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan memuaskan misal memiliki bangunan-fasilitas, peralatan, pengetahuan, pengalaman, dan personel yang kompeten.

11.8 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk, bahan dan transfer pengetahuan yang diterima sesuai dengan tujuan alih daya.

11.9 Penerima Kontrak tidak boleh mengalihkan pekerjaan apa pun yang dipercayakan sesuai kontrak, tanpa terlebih dahulu dievaluasi, disetujui dan didokumentasikan oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima

associated with the product or the work which might pose a hazard to his/her premises, equipment, personnel, other materials or other products; and

11.5.3 the Contract Giver should monitor and review the performance of the Contract Acceptor and the identification and implementation of any needed improvement.

11.6 The Contract Giver's Quality Assurance Head should:

11.6.1 be responsible for reviewing and assessing the records and the results related to the outsourced activities; and

11.6.2 ensure, either by himself/herself, or based on the confirmation of the Contract Acceptor's Quality Assurance Head, that all products and materials delivered to him/her by the Contract Acceptor have been processed in accordance with GMP and the Marketing Authorisation.

THE CONTRACT ACCEPTOR

11.7 The Contract Acceptor must be able to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver such as having adequate premises, equipment, knowledge, experience, and competent personnel.

11.8 The Contract Acceptor should ensure that all products, materials and knowledge delivered to him/her are suitable for their intended purpose.

11.9 The Contract Acceptor should not subcontract to a third party any of the work entrusted to him/her under the contract without the Contract Giver's prior documented evaluation and approval of the arrangements.

Kontrak dengan pihak ketiga manapun hendaklah memastikan ketersediaan informasi dan pengetahuan, termasuk penilaian kesesuaian pihak ketiga, yang dilakukan dengan cara yang sama seperti yang dilakukan antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.

11.10 Penerima Kontrak tidak boleh melakukan perubahan apa pun, di luar kontrak, yang dapat berpengaruh buruk pada mutu produk alih daya dari Pemberi Kontrak.

11.11 Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa kegiatan alih daya, termasuk kontrak analisis, dapat diperiksa oleh Badan POM.

KONTRAK

11.12 Kontrak tertulis hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak dan jalur komunikasi terkait dengan kegiatan alih daya. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personel yang memiliki kompetensi dan pengetahuan yang sesuai dengan kegiatan alih daya dan CPOB. Semua pengaturan kegiatan alih daya harus sesuai dengan peraturan dan Izin Edar produk terkait dan disetujui oleh kedua belah pihak.

11.13 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas pihak yang bertanggung jawab melaksanakan setiap tahapan pada kegiatan alih daya, misal transfer teknologi, rantai pasokan, subkontrak (bila ada), mutu dan pembelian bahan, pengujian dan pelulusan bahan, pelaksanaan produksi dan pengawasan mutu, (termasuk pengawasan selama-proses, pengambilan sampel, analisis dan uji stabilitas).

Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that information and knowledge, including those from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

11.10 The Contract Acceptor should not make unauthorised changes, outside the terms of the Contract, which may adversely affect the quality of the outsourced activities for the Contract Giver.

11.11 The Contract Acceptor should understand that outsourced activities, including contract analysis, may be subject to inspection by Badan POM.

THE CONTRACT

11.12 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities and communication processes relating to the outsourced activities. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in related outsourced activities and Good Manufacturing Practice. All arrangements for outsourced activities must be in accordance with regulations in force and the Marketing Authorization for the product concerned and agreed by both parties.

11.13 The contract should describe clearly which party to the contract has responsibility for conducting each step of the outsourced activity, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting (if any), quality and purchasing of materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls (including in-process controls, sampling, analysis and stability study).

11.14 Semua catatan terkait dengan kegiatan alih daya, misal catatan pengolahan, analisis dan distribusi, serta sampel pembanding hendaklah 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, hendaklah dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.

11.15 Kontrak hendaklah mencakup izin bagi Pemberi Kontrak untuk menginspeksi kegiatan alih daya yang dilaksanakan oleh Penerima Kontrak atau pihak ketiga yang telah disetujui bersama.

11.14 All records related to the outsourced activities, e.g. manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, should be kept by or be available to the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect or to investigating in the case of a suspected falsified product must be accessible and specified in the relevant procedures of the Contract Giver.

11.15 The contract should permit the Contract Giver to audit outsourced activities, performed by the Contract Acceptor or their mutually agreed subcontractors.

BAB 12

KUALIFIKASI DAN VALIDASI

PRINSIP

Bab ini menguraikan prinsip kualifikasi dan validasi yang diterapkan di fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses yang digunakan pada pembuatan obat dan juga dapat digunakan sebagai pedoman tambahan untuk bahan aktif obat tanpa persyaratan tambahan pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. CPOB mempersyaratkan industri farmasi mengendalikan aspek kritis kegiatan yang dilakukan melalui kualifikasi dan validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Tiap perubahan yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses, yang dapat memengaruhi mutu produk, hendaklah didokumentasikan secara formal dan dampak pada status validasi atau strategi pengendaliannya dinilai. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah juga divalidasi sesuai dengan persyaratan Aneks 7 Sistem Komputerisasi. Konsep dan pedoman yang relevan yang disajikan dalam *ICH Q*8, *Q*9, *Q*10, dan *Q*11 hendaklah juga diperhitungkan.

UMUM

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

Data pendukung kualifikasi dan/atau studi validasi yang diperoleh dari sumber di luar program industri dapat digunakan, dengan syarat pendekatan ini telah dijustifikasi dan

CHAPTER 12

QUALIFICATION AND VALIDATION

PRINCIPLE

This Chapter describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary guidance for active substances without introduction of additional requirements to GMP Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed. Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 7 Computerized System. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.

GENERAL

A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach.

Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has

ada jaminan yang memadai bahwa pengendalian telah dilakukan saat mengambil alih data tersebut.

PENGORGANISASIAN DAN PERENCANAAN KUALIFIKASI DAN VALIDASI

12.1 Semua kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah direncanakan dengan mempertimbangkan siklus hidup fasilitas, peralatan, sarana penunjang, proses dan produk.

12.2 Kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah hanya dilakukan oleh personel yang telah mendapat pelatihan dan mengikuti prosedur yang telah disetujui.

12.3 Personel yang diberi tanggung jawab untuk kualifikasi/validasi hendaklah melapor sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi walaupun personel terkait mungkin bukan bagian dari manajemen mutu atau pemastian mutu. Namun, hendaklah tersedia fungsi pengawasan terhadap mutu yang memadai di sepanjang siklus hidup validasi.

12.4 Elemen kunci program kualifikasi dan validasi hendaklah ditetapkan secara jelas dan didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen lain yang setara.

12.5 Dokumen RIV atau yang setara hendaklah menetapkan sistem kualifikasi/validasi dan sekurang-kurangnya mencakup informasi berikut:
a) kebijakan kualifikasi dan validasi;
b) struktur organisasi termasuk peran dan tanggung jawab pada kegiatan kualifikasi dan validasi;
c) ringkasan fasilitas, peralatan, sistem, dan proses dan status kualifikasi dan validasi;

been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.

ORGANISING AND PLANNING FOR QUALIFICATION AND VALIDATION

12.1 All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.

12.2 Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.

12.3 Qualification/validation personnel should report as defined in the Pharmaceutical Quality System although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.

12.4 The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document.

12.5 The VMP or equivalent document should define the qualification/ validation system and include or reference information on at least the following:
a) qualification and Validation policy;
b) the organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;
c) summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and

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 detil dan rencana validasi yang terpisah dapat membantu kejelasan.

12.7 Pendekatan manajemen risiko mutu hendaklah digunakan untuk kegiatan kualifikasi dan validasi. Dalam hal peningkatan pengetahuan dan pemahaman setiap perubahan selama proyek berlangsung atau selama produksi komersial berjalan, penilaian risiko hendaklah diulangi, jika diperlukan. Penilaian risiko yang dilakukan untuk mendukung kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah didokumentasikan dengan jelas.

12.8 Pemeriksaan yang memadai hendaklah disatukan ke dalam hasil kualifikasi dan validasi untuk memastikan integritas semua data yang diperoleh.

DOKUMENTASI, TERMASUK RIV

12.9 Cara dokumentasi yang baik penting untuk mendukung pengelolaan pengetahuan (*knowledge management*) sepanjang siklus hidup produk.

12.10 Semua dokumen yang dihasilkan selama kualifikasi dan validasi hendaklah disetujui dan disahkan oleh personel yang diberi wewenang sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.

validation status;
d) change control and deviation management for qualification and validation;
e) guidance on developing acceptance criteria;
f) references to existing documents; and
g) the qualification and validation strategy, including requalification, where applicable.

12.6 For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity.

12.7 A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.

12.8 Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained.

DOCUMENTATION, INCLUDING VMP

12.9 Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.

12.10 All documents generated during qualification and validation should be approved and authorised by appropriate personnel as defined in the Pharmaceutical Quality System.

12.11 Saling keterkaitan antardokumen dalam proyek validasi yang kompleks hendaklah ditetapkan dengan jelas.

12.12 Protokol validasi hendaklah disiapkan dengan menetapkan sistem, atribut dan parameter kritis, serta kriteria keberterimaan.

12.13 Jika sesuai, dokumen kualifikasi dapat digabungkan bersama, misal Kualifikasi Instalasi (KI) dan Kualifikasi Operasional (KO).

12.14 Bila protokol validasi dan dokumentasi lain disediakan oleh pihak ketiga yang menyediakan jasa validasi, personel yang diberi wewenang di lokasi pabrik terkait hendaklah memastikan kesesuaian dan kepatuhan terhadap prosedur internal sebelum disetujui. Protokol dari pemasok dapat dilengkapi dengan dokumentasi/ protokol uji tambahan sebelum digunakan.

12.15 Setiap perubahan signifikan terhadap protokol yang disetujui selama pelaksanaan validasi, misal kriteria keberterimaan, parameter operasional, dan lain-lain, hendaklah didokumentasikan sebagai penyimpangan dan dijustifikasi secara ilmiah.

12.16 Hasil yang tidak memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan hendaklah dicatat sebagai penyimpangan dan diselidiki secara menyeluruh sesuai prosedur internal. Setiap implikasinya terhadap validasi hendaklah dituangkan dalam laporan.

12.17 Pengkajian dan pengambilan kesimpulan validasi hendaklah dilaporkan dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kriteria keberterimaan. Tiap perubahan terhadap kriteria keberterimaan hendaklah dijustifikasi secara ilmiah dan rekomendasi akhir dibuat

12.11 The inter-relationship between documents in complex validation projects should be clearly defined.

12.12 Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.

12.13 Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).

12.14 Where validation protocols and other documentation are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.

12.15 Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.

12.16 Results which fail to meet the pre-defined acceptance criteria should be recorded as a deviation, and be fully investigated according to local procedures. Any implications for the validation should be discussed in the report.

12.17 The review and conclusions of the validation should be reported and the results obtained summarised against the acceptance criteria. Any subsequent changes to acceptance criteria should be scientifically justified and a final recommendation made as to the outcome of the

sebagai hasil validasi.

12.18 Pelulusan formal untuk tahap berikutnya dalam kualifikasi dan validasi proses hendaklah disahkan oleh personel yang bertanggung jawab baik sebagai bagian dari persetujuan laporan validasi maupun sebagai dokumen ringkasan terpisah. Persetujuan bersyarat untuk melanjutkan ke tahap kualifikasi berikutnya dapat diberikan jika kriteria keberterimaan tertentu atau penyimpangan belum sepenuhnya ditangani namun tersedia penilaian yang terdokumentasi bahwa tidak ada dampak signifikan pada kegiatan selanjutnya.

TAHAP KUALIFIKASI UNTUK PERALATAN, FASILITAS, SARANA PENUNJANG DAN SISTEM

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

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)

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

validation.

12.18 A formal release for the next stage in the qualification and validation process should be authorised by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document. Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.

QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS

12.19 Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:

User Requirements Specification (URS)

12.20 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.

Kualifikasi Desain (KD)

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

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

12.22 Bila perlu, evaluasi terhadap peralatan di lokasi pemasok dilakukan sebelum pengiriman, terutama jika menyangkut teknologi baru atau teknologi yang kompleks.

12.23 Bila perlu, sebelum pemasangan peralatan, hendaklah dilakukan konfirmasi kesesuaian peralatan dengan SKP/spesifikasi fungsional di lokasi pemasok.

12.24 Bila sesuai dan dapat dijustifikasi, pengkajian dokumentasi dan beberapa pengujian dapat dilakukan saat *FAT* atau tahap lain tanpa perlu mengulangi kembali di lokasi pabrik pada saat KI/KO, jika dapat ditunjukkan bahwa fungsinya tidak terpengaruh oleh transportasi dan pemasangan.

12.25 *FAT* dapat dilengkapi dengan pelaksanaan *SAT* setelah peralatan diterima di lokasi pabrik.

Kualifikasi instalasi (KI)

12.26 Kualifikasi Instalasi (KI) hendaklah dilakukan terhadap peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem.

12.27 KI hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
a) verifikasi kebenaran instalasi komponen, instrumentasi,

Design Qualification (DQ)

12.21 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented. The requirements of the user requirements specification should be verified during the design qualification.

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

12.22 Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery.

12.23 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/ functional specification at the vendor site, if applicable.

12.24 Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation.

12.25 FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of equipment at the manufacturing site.

Installation Qualification (IQ)

12.26 IQ should be performed on equipment, facilities, utilities or systems.

12.27 IQ should include, but is not limited to the following:
a) verification of the correct installation of components,

peralatan, pemipaan, dan peralatan penunjang sesuai dengan gambar teknis dan spesifikasi;
b) verifikasi kebenaran instalasi terhadap kriteria yang telah ditentukan;
c) pengumpulan dan pemeriksaan dokumen instruksi kerja dan instruksi pengoperasian serta instruksi perawatan peralatan dari pemasok;
d) kalibrasi instrumen; dan
e) verifikasi bahan konstruksi.

Kualifikasi Operasional (KO)

12.28 KO umumnya dilakukan setelah KI, namun, bergantung pada kompleksitas peralatan, bisa saja dilakukan sebagai kombinasi Kualifikasi Instalasi/Operasional (KIO).

12.29 KO hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
a) pengujian yang dikembangkan berdasar pemahaman proses, sistem, dan peralatan untuk memastikan sistem beroperasi sesuai desain; dan
b) pengujian untuk mengonfirmasi batas operasi atas dan batas operasi bawah, dan/atau kondisi "terburuk".

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

Kualifikasi Kinerja (KK)

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

instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications;
b) verification of the correct installation against pre-defined criteria;
c) collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;
d) calibration of instrumentation; and
e) verification of the materials of construction.

Operational Qualification (OQ)

12.28 OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operational Qualification (IOQ).

12.29 OQ should include but is not limited to the following:
a) tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed; and
b) tests to confirm upper and lower operating limits, and/or “worst case” conditions.

12.30 The completion of a successful OQ should allow the finalisation of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.

Performance Qualification (PQ)

12.31 PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.

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

a) pengujian dengan menggunakan bahan yang dipakai di produksi, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi, atau produk simulasi yang terbukti mempunyai sifat yang setara pada kondisi operasional normal dengan ukuran bets kondisi terburuk. Hendaklah dilakukan justifikasi terhadap frekuensi pengambilan sampel yang digunakan untuk mengonfirmasi pengendalian proses; dan

b) pengujian hendaklah mencakup rentang operasional proses yang diinginkan, kecuali jika tersedia bukti terdokumentasi dari tahap pengembangan yang telah mengonfirmasikan rentang operasional.

KUALIFIKASI ULANG

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

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

VALIDASI PROSES

Umum

12.35 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam Butir-butir ini berlaku untuk pembuatan semua bentuk sediaan obat. Hal tersebut mencakup validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi

12.32 PQ should include, but is not limited to the following:

a) tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behaviour under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process control should be justified; and

b) tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.

RE-QUALIFICATION

12.33 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.

12.34 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined. Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.

PROCESS VALIDATION

General

12.35 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers

proses *on-going*. Secara implisit tertuang dalam bab ini bahwa proses pengembangan produk yang tangguh diperlukan agar validasi proses berhasil.

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

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

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

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

12.38 Validasi proses produk baru hendaklah mencakup semua

and on-going process verification. It is implicit in this chapter that a robust product development process is in place to enable successful process validation.

12.36 Process validation may be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation.

12.36.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle.

12.36.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production.

12.37 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to Marketing Authorisation of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.

12.38 Process validation of new products should cover all intended marketed

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.

strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate on-going verification programme.

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

12.39 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.

12.40 Proses pembuatan dan pengendalian produk yang ditransfer ke lokasi lain harus sesuai dengan Izin Edar dan memenuhi standar Izin Edar terkini untuk jenis produk tersebut. Variasi terhadap Izin Edar hendaklah diserahkan sesuai ketentuan yang berlaku.

12.40 For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the Marketing Authorisation and meet current standards for Marketing Authorisation for that product type. Variations to the Marketing Authorisation should be submitted.

12.41 Validasi proses hendaklah menetapkan bahwa semua atribut mutu dan parameter proses yang dianggap penting untuk memastikan keadaan terkendali dan mutu produk yang memenuhi persyaratan dapat dipenuhi secara konsisten oleh proses tersebut. Dasar penetapan parameter proses dan atribut mutu yang kritis atau tidak kritis hendaklah didokumentasikan dengan jelas, dengan mempertimbangkan hasil penilaian risiko.

12.41 Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.

12.42 Pada umumnya bets yang diproduksi untuk validasi proses hendaklah berukuran sama dengan bets yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran bets lain hendaklah dijustifikasi.

12.42 Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified.

12.43 Peralatan, fasilitas, sarana penunjang, dan sistem yang digunakan untuk validasi proses hendaklah sudah dikualifikasi. Metode pengujian hendaklah divalidasi sesuai tujuan penggunaannya.

12.44 Pendekatan apa pun yang digunakan untuk semua produk, pemahaman proses dari studi pengembangan atau sumber lain hendaklah dapat diakses oleh bagian pembuatan, kecuali jika ada justifikasi lain dan menjadi pedoman untuk aktivitas validasi.

12.45 Pada pelaksanaan bets validasi, personel dari bagian produksi, pengembangan, atau penanggung jawab transfer dari kedua pihak perlu dilibatkan. Semua bets hendaklah dibuat oleh personel yang mendapat pelatihan sesuai persyaratan CPOB menggunakan dokumen yang telah disetujui. Diharapkan personel produksi terlibat dalam pembuatan bets validasi untuk memudahkan pemahaman produk.

12.46 Pemasok bahan awal dan pengemas kritis hendaklah dikualifikasi sebelum bets validasi mulai diproduksi. Jika tidak, hendaklah dibuat justifikasi berbasis prinsip manajemen risiko mutu yang didokumentasikan.

12.47 Ketersediaan pengetahuan proses, yang mendasari justifikasi *design space* dan pengembangan model matematis (jika digunakan), sangat penting untuk memastikan strategi pengendalian proses.

12.48 Jika bets validasi akan dipasarkan, hendaklah ditetapkan lebih dulu prosedur pelulusan bets validasi. Kondisi produksi hendaklah sepenuhnya memenuhi persyaratan CPOB, kriteria keberterimaan validasi, dan kriteria verifikasi proses kontinu (jika digunakan), serta sesuai

12.43 Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.

12.44 For all products irrespective of the approach used, process knowledge from development studies or other sources should be accessible to the manufacturing site, unless otherwise justified, and be the basis for validation activities.

12.45 For process validation batches, production, development, or other site transfer personnel may be involved. Batches should only be manufactured by trained personnel in accordance with GMP using approved documentation. It is expected that production personnel are involved in the manufacture of validation batches to facilitate product understanding.

12.46 The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.

12.47 It is especially important that the underlying process knowledge for the design space justification (if used) and for development of any mathematical models (if used) to confirm a process control strategy should be available.

12.48 Where validation batches are released to the market this should be pre-defined. The conditions under which they are produced should fully comply with GMP, with the validation acceptance criteria, with any continuous process verification criteria (if used) and with the

dengan dokumen Izin Edar atau dokumen uji klinik yang disetujui.

12.49 Validasi proses obat untuk uji klinik mengacu pada Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik.

Validasi Konkuren

12.50 Dalam kondisi di luar kebiasaan, ketika ada rasio manfaat-risiko yang besar bagi pasien, dimungkinkan untuk tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan, maka validasi konkuren dapat digunakan. Namun, keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu.

12.51 Jika pendekatan validasi konkuren telah diadopsi, hendaklah tersedia data yang memadai untuk mendukung kesimpulan bahwa tiap bets produk yang dihasilkan seragam dan memenuhi kriteria keberterimaan. Hasil dan kesimpulan hendaklah didokumentasikan secara formal dan tersedia bagi Kepala Pemastian Mutu untuk pelulusan bets.

Validasi Proses Tradisional

12.52 Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan reprodusibillitas.

12.53 Jumlah bets yang diproduksi dan jumlah sampel yang diambil hendaklah didasarkan pada prinsip manajemen risiko mutu, memungkinkan dibuat rentang variasi normal dan tren serta menghasilkan cukup data untuk dievaluasi. Setiap industri farmasi harus menentukan

Marketing Authorisation or clinical trial authorisation.

12.49 For the process validation of investigational medicinal products (IMP), please refer to Annex 6 Manufacture of Investigational Medicinal Product.

Concurrent Validation

12.50 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified and approved by Badan POM, documented in the VMP for visibility and approved by Quality Assurance Head.

12.51 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Quality Assurance Head prior to certification of the batch.

Traditional Process Validation

12.52 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.

12.53 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine

dan memberi justifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

12.54 Tanpa mengurangi persyaratan pada butir 12.53, pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses. Alternatif jumlah bets dapat dipertimbangkan dari justifikasi apakah ada metode pembuatan standar yang telah digunakan dan apakah produk atau proses yang mirip telah digunakan sebelumnya di pabrik tersebut. Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.

12.55 Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/*critical process parameter* (*CPP*), atribut mutu kritis/*critical quality attribute* (*CQA*) dan kriteria keberterimaan terkait yang hendaklah berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi.

12.56 Protokol validasi proses hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:

a) penjelasan singkat tentang proses dan mengacu Prosedur Pengolahan Induk masing-masing;
b) fungsi dan tanggung jawab;
c) ringkasan *CQA* untuk diinvestigasi;
d) ringkasan *CPP* dan batasan yang terkait;
e) ringkasan atribut dan parameter lain (tidak kritikal) yang akan diinvestigasi atau dipantau selama kegiatan validasi, dan alasan penyertaannya;

and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.

12.54 Without prejudice to 12.53, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.

12.55 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.

12.56 Process validation protocols should include, but are not limited to the following:

a) a short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record;
b) functions and responsibilities;
c) summary of the CQAs to be investigated;
d) summary of CPPs and their associated limits;
e) summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion;

f) daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk alat ukur/alat pantau/alat perekam) termasuk status kalibrasi;

g) daftar metode analisis dan validasi metode, yang sesuai;
h) usulan parameter pengawasan selama-proses dengan kriteria keberterimaan dan alasan pemilihan masing-masing pengawasan selama-proses;
i) pengujian tambahan yang akan dilakukan, dengan kriteria keberterimaan;
j) pola pengambilan sampel dan alasannya;
k) metode mencatat dan mengevaluasi hasil; dan
l) proses pelulusan bets dan sertifikasi bets (bila diperlukan).

Verifikasi Proses Kontinu

12.57 Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan *quality by design (QbD),* selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu produk yang tinggi, maka verifikasi proses secara kontinu dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.

12.58 Metode untuk memverifikasi proses hendaklah ditetapkan. Strategi pengendalian proses berbasis sains hendaklah tersedia bagi atribut yang diperlukan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi realisasi produk. Hal ini hendaklah juga mencakup evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler. Perangkat *Process Analytical Technology (PAT)* dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan. Tiap industri farmasi hendaklah menentukan dan menjustifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang

f) list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status;
g) list of analytical methods and method validation, as appropriate;
h) proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected;

i) additional testing to be carried out, with acceptance criteria;

j) sampling plan and the rationale behind it;
k) methods for recording and evaluating results; and
l) process for release and certification of batches (if applicable).

Continuous Process Verification

12.57 For products developed by a quality by design (QbD) approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.

12.58 The method by which the process will be verified should be defined. There should be a science based control strategy for the required attributes for incoming materials, critical quality attributes and critical process parameters to confirm product realisation. This should also include regular evaluation of the control strategy. Process Analytical Technology and multivariate statistical process control may be used as tools. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable

tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

12.59 Prinsip umum yang ditetapkan dalam Butir 12.35 – 12.49 di atas tetap berlaku.

Pendekatan Hibrida

12.60 Hibrida dari pendekatan tradisional dan verifikasi proses kontinu dapat digunakan bilamana sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.

12.61 Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk kegiatan validasi pascaperubahan atau selama verifikasi proses *on-going* meskipun produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk

12.62 Butir 12.62 - 12.66 berlaku untuk ketiga pendekatan validasi proses di atas, yaitu tradisional, kontinu, dan hibrida.

12.63 Industri Farmasi hendaklah memantau mutu produk untuk memastikan bahwa keadaan terkendali dipertahankan sepanjang siklus hidup produk dengan evaluasi tren proses yang relevan.

12.64 Luas dan frekuensi verifikasi proses *on-going* hendaklah dikaji secara berkala. Persyaratan dapat dimodifikasi pada tahapan mana pun di sepanjang siklus hidup produk, dengan mempertimbangkan tingkat pemahaman proses dan kinerja proses saat ini.

of consistently delivering quality product.

12.59 The general principles laid down in sections 12.35 – 12.49 above still apply.

Hybrid Approach

12.60 A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.

12.61 This approach may also be used for any validation activities after changes or during on-going process verification even though the product was initially validated using a traditional approach.

On-going Process Verification during Lifecycle

12.62 Sections 12.62 - 12.66 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.

12.63 Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.

12.64 The extent and frequency of on-going process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.

12.65 Verifikasi proses *on-going* hendaklah dilakukan berdasarkan protokol yang disetujui atau dokumen lain yang setara. Laporan hendaklah disiapkan untuk mendokumentasikan hasil yang diperoleh. Hendaklah digunakan perangkat statistik yang sesuai untuk mendukung kesimpulan yang berkaitan dengan variabilitas dan kapabilitas proses serta untuk memastikan keadaan terkendali.

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

VERIFIKASI TRANSPORTASI

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

12.68 Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.

12.69 Penilaian risiko hendaklah dilakukan untuk mempertimbangkan dampak variabel dalam proses transportasi selain kondisi yang terus dikendalikan atau dipantau, misal penundaan transportasi, kegagalan perangkat pemantau, penambahan nitrogen cair

12.65 On-going process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.

12.66 On-going process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.

VERIFICATION OF TRANSPORTATION

12.67 Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the conditions defined in the Marketing Authorisation, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer.

12.68 It is recognised that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, transportation routes should be clearly defined. Seasonal and other variations should also be considered during verification of transport.

12.69 A risk assessment should be performed to consider the impact of variables in the transportation process other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring

(yang hilang), kerentanan produk dan faktor lain yang relevan.

12.70 Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.

VALIDASI PENGEMASAN

12.71 Variasi pada parameter peralatan terutama selama proses pengemasan primer dapat berdampak signifikan terhadap integritas dan fungsi kemasan yang benar, misal strip, blister, saset dan bahan pengemas steril. Oleh karena itu peralatan pengemas primer dan sekunder untuk produk jadi dan produk ruahan hendaklah dikualifikasi.

12.72 Kualifikasi peralatan yang digunakan untuk pengemasan primer hendaklah dilakukan pada rentang operasional minimum dan maksimum yang ditentukan untuk parameter proses kritis seperti suhu, kecepatan mesin, dan tekanan penyegelan, atau faktor lain.

KUALIFIKASI SARANA PENUNJANG

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

12.74 Periode dan luas kualifikasi hendaklah mencerminkan variasi musim, jika ada, dan tujuan penggunaan sarana penunjang.

12.75 Penilaian risiko hendaklah dilakukan jika ada kemungkinan kontak langsung dengan produk, misal

devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.

12.70 Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.

VALIDATION OF PACKAGING

12.71 Variation in equipment processing parameters especially during primary packaging may have a significant impact on the integrity and correct functioning of the pack, e.g. blister, strips, sachets and sterile components; therefore primary and secondary packaging equipment for finished and bulk products should be qualified.

12.72 Qualification of the equipment used for primary packing should be carried out at the minimum and maximum operating ranges defined for the critical process parameters such as temperature, machine speed and sealing pressure or for any other factors.

QUALIFICATION OF UTILITIES

12.73 The quality of steam, water, air, other gases etc. should be confirmed following installation using the qualification steps described in section 12.19 – 12.32 above.

12.74 The period and extent of qualification should reflect any seasonal variations, if applicable, and the intended use of the utility.

12.75 A risk assessment should be carried out where there may be direct contact with the product, e.g. heating,

sistem tata udara, atau kontak tidak langsung misal melalui alat penukar panas, untuk mitigasi risiko kegagalan.

ventilation and air-conditioning (HVAC) systems, or indirect contact such as through heat exchangers to mitigate any risks of failure.

VALIDASI METODE ANALISIS

12.76 Semua metode analisis yang digunakan dalam kualifikasi, validasi, atau pembersihan hendaklah divalidasi dengan batas deteksi dan kuantifikasi yang tepat, jika perlu, seperti yang didefinisikan pada Bab 7 Pengawasan Mutu.

12.77 Jika pengujian mikroba dilakukan, metode analisis hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa produk tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.

12.78 Bila pengujian mikroba permukaan dilakukan di ruang bersih, hendaklah dilakukan validasi pada metode analisis untuk memastikan bahwa bahan sanitasi tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.

VALIDATION OF TEST METHODS

12.76 All analytical test methods used in qualification, validation or cleaning exercises should be validated with an appropriate detection and quantification limit, where necessary, as defined in Chapter 7 Quality Control.

12.77 Where microbial testing of product is carried out, the method should be validated to confirm that the product does not influence the recovery of microorganisms.

12.78 Where microbial testing of surfaces in clean rooms is carried out, validation should be performed on the test method to confirm that sanitising agents do not influence the recovery of microorganisms.

VALIDASI PEMBERSIHAN

12.79 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk mengonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan peralatan yang kontak dengan produk. Bahan simulasi dapat digunakan dengan justifikasi ilmiah yang sesuai. Bila peralatan sejenis dikelompokkan bersama, dibutuhkan justifikasi untuk menentukan peralatan yang akan divalidasi.

12.80 Pemeriksaan kebersihan secara visual merupakan bagian penting dari kriteria keberterimaan dalam validasi pembersihan. Umumnya penggunaan kriteria ini secara berdiri sendiri tidak dapat diterima. Pembersihan yang diulang dan uji ulang sampai diperoleh hasil residu yang memenuhi syarat tidak dianggap

CLEANING VALIDATION

12.79 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.

12.80 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.

sebagai pendekatan yang dapat diterima.

12.81 Disadari bahwa penyelesaian program validasi pembersihan memerlukan waktu; dan pelaksanaan validasi melalui verifikasi pembersihan setelah setiap bets produksi mungkin diperlukan untuk beberapa produk, misal obat untuk uji klinik. Hendaklah tersedia cukup data hasil verifikasi untuk mendukung kesimpulan bahwa peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan lebih lanjut.

12.81 It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.

12.82 Validasi hendaklah mempertimbang-kan tingkat otomatisasi pada proses pembersihan. Jika proses otomatis digunakan, rentang operasi normal yang ditetapkan dari sarana penunjang dan peralatan hendaklah divalidasi.

12.82 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.

12.83 Untuk semua proses pembersihan, penilaian hendaklah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor variabel yang memengaruhi efektivitas dan kinerja pembersihan, misal operator, tingkat kerincian prosedur pembersihan seperti waktu pembilasan dll. Jika faktor variabel telah diidentifikasi, situasi terburuk hendaklah digunakan sebagai dasar untuk studi validasi pembersihan.

12.83 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.

12.84 Batasan residu produk sebelumnya hendaklah didasarkan pada evaluasi toksikologi. Justifikasi untuk batasan yang dipilih hendaklah didokumentasikan dalam penilaian risiko yang mencakup semua referensi pendukung. Hendaklah ditetapkan batas keberterimaan untuk sisa bahan pembersih yang digunakan. Kriteria keberterimaan hendaklah memertimbangkan potensi efek kumulatif dari beberapa peralatan dalam rangkaian peralatan proses (*equipment train).*

12.84 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process 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.

12.85 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.

12.86 Jika tidak mampu untuk menguji residu produk tertentu, parameter lain yang mewakili dapat dipilih, mis. total karbon organik (*TOC*) dan konduktivitas.

12.86 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.

12.87 Risiko yang ditimbulkan oleh kontaminasi mikroba dan endotoksin hendaklah dipertimbangkan selama penyusunan protokol validasi pembersihan.

12.87 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.

12.88 Pengaruh waktu antara pembuatan dan pembersihan dan waktu antara pembersihan dan penggunaan hendaklah diperhitungkan untuk menentukan “waktu tunggu kotor” (*dirty hold time*) dan “waktu tunggu bersih” (*clean hold time*) untuk proses pembersihan.

12.88 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty hold time and clean hold time for the cleaning process.

12.89 Jika pembuatan secara kampanye dilakukan, dampak pembersihan ringan ini pada akhir kampanye hendaklah dipertimbangkan dan durasi maksimum kampanye (dalam waktu dan/atau jumlah bets) hendaklah menjadi dasar untuk pelaksanaan validasi pembersihan.

12.89 Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.

12.90 Bilamana dipakai pendekatan kondisi terburuk dengan menggunakan produk sebagai model validasi pembersihan, hendaklah dibuat alasan ilmiah bagi pemilihan produk untuk kondisi terburuk tersebut dan dilakukan penilaian dampak penambahan produk baru pada sistem peralatan tersebut. Kriteria untuk menentukan kondisi terburuk dapat meliputi kelarutan, kemudahan pembersihan, toksisitas, dan potensi.

12.90 Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.

12.91 Protokol validasi pembersihan hendaklah menentukan posisi tempat pengambilan sampel, alasan pemilihan posisi dan menentukan kriteria keberterimaan.

12.91 Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.

12.92 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan dengan cara usap dan/atau bilas atau dengan cara lain tergantung pada peralatan produksi. Bahan dan metode pengambilan sampel tidak boleh memengaruhi hasil. Perolehan kembali sampel yang diambil hendaklah dibuktikan dapat dicapai dari semua material yang kontak produk dengan semua metode pengambilan sampel yang digunakan.

12.92 Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.

12.93 Untuk membuktikan bahwa metode pembersihan telah tervalidasi, prosedur pembersihan hendaklah diulang beberapa kali berdasarkan penilaian risiko dan memenuhi kriteria keberterimaan.

12.93 The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.

12.94 Bila proses pembersihan tidak efektif atau tidak sesuai untuk beberapa peralatan, hendaklah digunakan peralatan yang dikhususkan atau tindakan lain yang sesuai untuk tiap produk seperti disebutkan pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas, Bab 4 Peralatan dan Bab 5 Produksi.

12.94 Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in Chapter 3 Premises, Chapter 4 Equipment and Chapter 5 Production of GMP Guide.

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

12.95 Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

PENGENDALIAN PERUBAHAN

CHANGE CONTROL

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

12.96 The control of change is an important part of knowledge management and should be handled within the Pharmaceutical Quality System.

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

12.97 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.

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

12.98 Where design space is used, the impact on changes to the design space should be considered against the registered design space within the Marketing Authorisation and the need for any regulatory actions assessed.

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

12.99 Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, Pharmaceutical Quality Systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.

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

12.100 Changes should be authorised and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the Pharmaceutical Quality System.

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

12.101 Supporting data, e.g. copies of documents, should be reviewed to confirm that the impact of the change has been demonstrated prior to final approval.

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

12.102 Following implementation, and where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.

ANEKS 1

PEMBUATAN PRODUK STERIL

PRINSIP

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

UMUM

1. Pembuatan produk steril hendaklah dilakukan di area bersih, memasuki area ini hendaklah melalui ruang penyangga udara untuk personel dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai.

2. Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian hendaklah dilakukan di ruang terpisah di dalam area bersih. Kegiatan pembuatan produk steril dapat digolongkan dalam dua kategori; pertama produk yang disterilkan dalam wadah akhir dan disebut juga sterilisasi akhir, kedua produk yang diproses secara aseptis pada sebagian atau semua tahap.

3. Area bersih untuk pembuatan produk steril digolongkan berdasarkan

ANNEX 1

MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination, much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

GENERAL

1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.

2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilized, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.

3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according

karakteristik lingkungan yang dipersyaratkan. Tiap kegiatan pembuatan membutuhkan tingkat kebersihan ruangan yang sesuai dalam keadaan operasional untuk meminimalkan risiko kontaminasi oleh partikulat dan/atau mikroba pada produk dan/atau bahan yang ditangani.

to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risks of particulate and/or microbial contamination of the product and/or materials being handled.

4. Kondisi "operasional" dan "nonoperasional" hendaklah ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan "nonoperasional" adalah kondisi di mana fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personel. Kondisi "operasional" adalah kondisi di mana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personel yang sedang bekerja.

4. The "*in operation*" and "*at res*t" states should be defined for each clean room. The "*at rest*" state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The "*in operation*" state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

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

In order to meet "*in operation*" conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the "*at rest*" occupancy state.

Pada pembuatan produk steril dibedakan 4 Kelas kebersihan:

For the manufacture of sterile medicinal products 4 Grades can be distinguished:

Kelas A: Zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi, misal zona pengisian, wadah tutup karet, ampul dan vial terbuka, penyambungan secara aseptis. Umumnya kondisi ini dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar (*laminar air flow*) di tempat kerja. Sistem udara laminar hendaklah mengalirkan udara dengan kecepatan merata berkisar 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja dalam ruang bersih terbuka.
Keadaan laminar yang selalu terjaga hendaklah dibuktikan dan divalidasi. Aliran udara searah berkecepatan lebih rendah dapat digunakan pada isolator tertutup dan kotak bersarung tangan.

Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications.

The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

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

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for Grade A zone.

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

KLASIFIKASI RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

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

Ukuran Partikel / Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partilkel /m³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

6. Untuk tujuan klasifikasi zona Kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1 m^3 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.

Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in processing of sterile products.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

5. Cleanrooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each Grade is given in the following table:

Particle Size / Class	At rest		In operation	
	Maximum permitted number of particles/m³			
	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

6. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1 m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles ≥5.0 µm. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.

7. Untuk tujuan klasifikasi hendaklah dipakai alat penghitung partikel portabel dengan selang pendek untuk pengambilan sampel, karena akan terjadi presipitasi yang tinggi dari partikel ≥5,0 µm apabila menggunakan sistem pengambilan sampel dari jarak jauh yang menggunakan selang yang panjang. Pada sistem aliran udara *unidirectional* hendaklah digunakan *sample heads* isokinetis.

7. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of particles ≥5.0 µm in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.

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.

8. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

PEMANTAUAN RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING

9. Ruang bersih dan sarana udara bersih hendaklah dipantau secara rutin pada saat kegiatan berlangsung dan penentuan lokasi pengambilan sampel hendaklah berdasarkan studi analisis risiko yang dilakukan secara formal dan dari data yang diperoleh selama penentuan klasifikasi ruangan dan/atau sarana udara bersih.

9. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.

10. Untuk zona Kelas A, pemantauan partikel hendaklah dilakukan selama proses kritis berlangsung, termasuk perakitan alat, kecuali bila dijustifikasi bahwa kontaminasi yang terjadi dalam proses dapat merusak alat penghitung partikel atau menimbulkan bahaya, misal organisme hidup dan bahan berbahaya radiologis. Pada kasus demikian, pemantauan selama kegiatan rutin penyiapan alat hendaklah dilakukan sebelum terpapar ke risiko kontaminasi tersebut di atas. Pemantauan selama kegiatan proses yang disimulasikan hendaklah juga dilakukan. Frekuensi

10. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all

pengambilan sampel dan ukuran sampel dalam pemantauan zona Kelas A hendaklah ditetapkan sedemikian rupa sehingga mudah diintervensi. Kejadian yang bersifat sementara dan kegagalan sistem apa pun dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui. Jumlah rendah dari partikel yang berukuran $\geq$ 5,0 µm 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.

interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of ≥ 5.0 µm particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

11. Sistem yang sama dianjurkan untuk Kelas B, walaupun frekuensi pengambilan sampel dapat dikurangi. Kepentingan akan sistem pemantauan partikel hendaklah ditetapkan berdasarkan efektivitas pemisahan Kelas A dan Kelas B yang berdampingan. Pemantauan Kelas B hendaklah dilakukan pada frekuensi dan jumlah sampel yang memadai sehingga perubahan pola kontaminasi dan kegagalan sistem dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui.

11. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.

12. Sistem pemantauan partikel udara dapat terdiri dari beberapa alat penghitung partikel yang independen; suatu jaringan dari serangkaian titik pengambilan sampel yang dihubungkan dengan *manifold* pada satu penghitung partikel; atau kombinasi dari kedua sistem tersebut. Sistem yang dipilih hendaklah disesuaikan dengan ukuran partikel. Bila dipakai cara pengambilan sampel jarak jauh, panjang pipa dan radius dari tiap tekukan dalam pipa hendaklah diperhitungkan terhadap risiko kehilangan partikel di sepanjang pipa. Pemilihan sistem pemantauan hendaklah mempertimbangkan risiko yang ditimbulkan oleh bahan yang dipakai pada proses pembuatan, misal bahan yang terkait dengan mikroorganisme hidup atau radiofarmaka.

12. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected should be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing should be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.

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.

13. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.

14. Pada zona Kelas A dan B, pemantauan jumlah partikel ukuran ≥ 5,0 µm menjadi penting karena merupakan sarana untuk deteksi dini kegagalan. Partikel ukuran ≥ 5 µm kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, hal ini disebabkan oleh lonjakan elektris, *stray light,* kejadian tidak terduga dan lain-lain. Namun, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi kontaminasi dan perlu diinvestigasi. Kejadian tersebut merupakan indikasi dini kegagalan pada sistem tata udara, mesin pengisi atau merupakan indikasi dari kebiasaan yang kurang sesuai selama perakitan alat dan kegiatan rutin.

14. In Grade A and B zones, the monitoring of the ≥ 5.0 µm particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of ≥ 5.0 µm particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine setup and routine operation.

15. Jumlah partikulat seperti yang tercantum pada tabel di atas untuk keadaan “non-operasional”, setelah kegiatan selesai dan tanpa personel, hendaklah dicapai segera setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 – 20 menit (nilai acuan).

15. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short clean up period of 15 - 20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

16. Pemantauan area Kelas C dan D pada saat kegiatan rutin hendaklah dilakukan sesuai dengan prinsip manajemen risiko mutu. Persyaratan batas waspada ataupun batas bertindak tergantung pada jenis proses yang dilakukan, tetapi “waktu pemulihan” yang direkomendasikan hendaklah tercapai.

16. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “recovery time” should be attained.

17. Parameter lain misal suhu dan kelembaban udara akan tergantung pada jenis produk dan proses yang dilakukan. Parameter ini tidak boleh memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.

17. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

18. Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas (lihat juga Butir 29 - 36):

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

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

18. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also sections 29 to 36):

Grade	Examples of operations for terminally sterilized products (see sections 29 -31)
A	Filling of products, when unusually at risk
C	Preparation of solutions, when unusually at risk Filling of products
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling

Kelas	Examples of operations for aseptic preparations (see sections 32 - 36)
A	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions to be filtered
D	Handling of components after washing

19. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitation.

Batas mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung

	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
Kelas	Sampel udara *cfu*/m^3	Cawan papar (dia. 90 mm) *cfu*/4 jam (**)	Cawan kontak (dia. 55 mm) *cfu*/*plate*	Sarung tangan 5 jari *cfu*/ sarung tangan
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Catatan: (*) Nilai rata-rata
(**) Cawan papar dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

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

Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation

	Recommended limits for microbial contamination (*)			
Grade	Air sample cfu/m^3	Settle plates (dia. 90 mm) cfu/4 hours (**)	Contact plates (dia. 55 mm) cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/ gloves
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes: (*) Average values
(**) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

TEKNOLOGI ISOLATOR

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

ISOLATOR TECHNOLOGY

21. The utilization of isolator technology to minimize human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realized. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilization mechanisms.

22. Transfer bahan ke dalam dan ke luar unit merupakan sumber kontaminasi yang paling potensial. Secara umum, area di dalam isolator merupakan zona lokal untuk melakukan manipulasi yang berisiko tinggi, meskipun *laminar air flow* bisa tidak ada di area kerja ini.

23. Kelas udara yang diperlukan untuk lingkungan latar belakang tergantung pada desain isolator tersebut serta penggunaannya. Hal tersebut hendaklah dikendalikan dan untuk proses aseptis setidaknya Kelas D.

24. Isolator hendaklah digunakan hanya setelah dilakukan validasi yang sesuai. Validasi hendaklah mempertimbangkan semua faktor kritis dari teknologi isolator, misal mutu udara di dalam dan di luar (latar belakang) isolator, sanitasi isolator, proses transfer dan kekedapan isolator.

25. Pemantauan hendaklah dilakukan secara rutin dan mencakup uji kebocoran isolator dan sistem sarung tangan/lengan yang sering.

22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognized that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.

23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing be at least Grade D.

24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.

25. Monitoring should be carried out routinely and include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system.

TEKNOLOGI PENIUPAN/PENGISIAN/ PENYEGELAN

26. Mesin peniup/pengisi/penyegel merupakan satu rangkaian mesin, di mana, dalam suatu operasi yang kontinu, wadah produk dibentuk dari granulat termoplastis, diisi dan kemudian disegel, semua ini dilakukan oleh satu unit mesin otomatis.

27. Mesin peniup/pengisi/penyegel yang digunakan untuk produksi aseptis yang dilengkapi dengan *air shower* yang efektivitasnya sama dengan Kelas A dapat dipasang dalam lingkungan minimal Kelas C, dengan syarat mengenakan pakaian kerja Kelas A/B. Mesin yang digunakan untuk pembuatan produk dengan sterilisasi akhir hendaklah dipasang dalam lingkungan minimal Kelas D.

BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY

26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine.

27. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective Grade A air shower may be installed in at least a Grade C environment, provided that Grade A / B clothing is used. The equipment used for the production of products for terminal sterilization should be installed in at least a Grade D environment.

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

The environment should comply with the particle and microbial number limits "at rest" and the microbial number limit only when in operation.

28. Disebabkan teknologi khusus ini, perhatian khusus hendaklah diberikan minimal pada hal berikut:
    a) desain dan kualifikasi peralatan,
    b) validasi dan reprodusibilitas dari pembersihan-di-tempat dan sterilisasi-di-tempat,
    c) tingkat kebersihan lingkungan latar belakang di mana peralatan tersebut ditempatkan,
    d) pelatihan dan pakaian kerja operator, dan
    e) intervensi terhadap zona kritis mesin termasuk proses perakitan aseptis sebelum memulai proses pengisian.

28. Because of this special technology particular attention should be paid to at least the following:
    a) equipment design and qualification,
    b) validation and reproducibility of cleaning-in-place (CIP) and sterilization-in-place (SIP),
    c) background clean room environment in which the equipment is located,
    d) operator training and clothing, and
    e) interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR

TERMINALLY STERILIZED PRODUCTS

29. Penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas D untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan partikulat. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi mikroba, misal, produk yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba atau harus didiamkan selama beberapa saat sebelum sterilisasi atau terpaksa diproses dalam tangki tidak tertutup, maka penyiapan hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C.

29. Preparation of components and most products should be done in at least a Grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilization. Where there is unusual risk to the product because of microbial contamination, for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilization or is necessarily processed not mainly in closed vessels, preparation should be done in a Grade C environment.

30. Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas C.

30. Filling of products for terminal sterilization should be done in at least a Grade C environment.

31. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi dari lingkungan, misal karena kegiatan pengisian berjalan lambat atau wadah berleher-lebar atau terpaksa terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian hendaklah dilakukan di zona Kelas A dengan latar belakang

31. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a Grade A zone with at least a Grade C background.

minimal Kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi umumnya hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C sebelum disterilisasi akhir.

Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.

PEMBUATAN SECARA ASEPTIS

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

33. Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

34. Penanganan dan pengisian produk yang dibuat secara aseptis hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

35. Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (*freeze drying*) hendaklah, sebelum proses penutupan dengan *stopper* selesai, dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B atau dalam nampan transfer yang tertutup di lingkungan Kelas B.

36. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B, apabila produk terpapar dan tidak akan disaring.

ASEPTIC PREPARATION

32. Components after washing should be handled in at least a Grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilization or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a Grade A environment with Grade B background.

33. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a Grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a Grade A environment with a Grade B background.

34. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a Grade A environment with a Grade B background.

35. Transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should, prior to the completion of stoppering, be done either in a Grade A environment with Grade B background or in sealed transfer trays in a Grade B environment.

36. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a Grade A environment, with a Grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.

PERSONALIA

37. Hanya personel dalam jumlah terbatas yang diperlukan boleh berada di area bersih; hal ini penting khususnya pada proses aseptis. Inspeksi dan pengawasan hendaklah dilaksanakan sedapat mungkin dari luar area bersih.

38. Personel yang bekerja di area bersih dan steril hendaklah dipilih secara seksama untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk bekerja dengan penuh disiplin dan tidak mengidap suatu penyakit atau dalam kondisi kesehatan yang dapat menimbulkan bahaya kontaminasi mikrobiologis terhadap produk.

39. Semua personel (termasuk bagian pembersihan dan perawatan) yang akan bekerja di area tersebut hendaklah mendapat pelatihan teratur dalam bidang yang berkaitan dengan pembuatan produk steril yang benar, termasuk mengenai higiene dan pengetahuan dasar mikrobiologi. Bila personel dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misal kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke dalam area bersih, perhatian khusus hendaklah diberikan dengan instruksi dan pengawasan.

40. Staf yang bekerja dengan bahan yang berasal dari jaringan hewan atau biakan mikroba selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku (*the current manufacturing process*) tidak boleh memasuki area produk-steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.

41. Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personel yang terlibat dalam pembuatan produk steril hendaklah diinstruksikan untuk melaporkan semua kondisi kesehatan yang dapat menyebabkan penyebaran kontaminan yang tidak normal jumlah dan jenisnya;

PERSONNEL

37. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

38. Personnel required to work in clean and sterile areas should be selected with care to ensure that they may be relied upon to observe the appropriate disciplines and are not subject to any disease or condition which would present any microbiological hazard to the product.

39. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products, including reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.

40. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.

41. High standards of personnel hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable.

pemeriksaan kesehatan secara berkala perlu dilakukan. Tindakan yang diambil terhadap personel yang dapat menimbulkan bahaya kontaminasi mikrobiologis hendaklah diputuskan oleh personel kompeten yang ditunjuk.

Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.

42. Pakaian rumah dan pakaian kerja reguler tidak boleh dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang ber-Kelas B dan C. Untuk tiap personel yang bekerja di Kelas A/B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) hendaklah disediakan untuk tiap sesi kerja. Sarung tangan hendaklah secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan hendaklah diganti paling sedikit pada tiap sesi kerja.

42. Outdoor clothing and regular working clothes should not be brought into changing rooms leading to Grade B and C rooms. For every worker in a Grade A/B area, clean sterile (sterilized or adequately sanitized) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least at every working session.

43. Penggantian dan pencucian hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang didesain untuk meminimalkan kontaminasi pada pakaian area bersih atau membawa masuk kontaminan ke area bersih.

43. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.

44. Arloji, kosmetika dan perhiasan tidak boleh dipakai di area bersih**.**

44. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.

45. Personel yang memasuki area bersih atau area steril hendaklah mengganti dan mengenakan pakaian khusus yang juga mencakup penutup kepala dan kaki. Pakaian ini tidak boleh melepaskan serat atau bahan partikulat dan hendaklah mampu menahan partikel yang dilepaskan oleh tubuh. Pakaian ini hendaklah nyaman dipakai dan agak longgar untuk mengurangi gesekan. Pakaian ini hanya boleh dipakai di area bersih atau area steril yang relevan.

45. Personnel entering clean or sterile areas should change into special garment which include head and foot wear. These garments should shed virtually no fibers or particulate matter, and retain particles shed by the body. They should be comfortable to wear, and loose fitting to reduce abrasion. The garments should be restricted for use only in the relevant clean or sterile areas.

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

46. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the Grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.

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

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

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

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

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

The description of clothing required for each Grade is given below:

Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.

Grade C: Hair and, where relevant, beard and moustache should be covered.
A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. The clothing should shed virtually no fibres or particulate matter.

Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with a high neck, should be worn. Appropriate sterilized, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilized or disinfected footwear should be worn. Trouser-bottoms should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

47. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of

pakaian area bersih akan merusak serat dan dapat meningkatkan risiko pelepasan partikel.

particles.

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

48. Only authorized personnel should enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.

BANGUNAN-FASILITAS

PREMISES

49. Semua bangunan-fasilitas hendaklah, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah personel, yang melakukan pengawasan atau pengendalian, masuk bila tidak diperlukan. Area Kelas A dan B hendaklah didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.

49. All premises should, as far as possible, be designed to avoid the unnecessary entry of supervisory or control personnel. Grade A and B areas should be designed so that all operations can be observed from outside.

50. Di area bersih, semua permukaan yang terpapar hendaklah halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroba dan untuk memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih dan bahan disinfektan.

50. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.

51. Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan tidak boleh ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan hendaklah dalam jumlah terbatas. Pintu hendaklah didesain untuk menghindarkan bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong hendaklah dihindarkan karena alasan tersebut.

51. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no un-cleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those un-cleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

52. *False ceilings* hendaklah disegel untuk mencegah kontaminasi dari ruang di atasnya.

52. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.

53. Pipa dan saluran serta sarana penunjang lain hendaklah dipasang dengan tepat sehingga tidak menimbulkan tempat tersembunyi yang sukar dibersihkan.

53. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.

54. Bak cuci dan drainase hendaklah dilarang di area Kelas A/B. Di area lain, penyekat udara hendaklah dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Saluran pembuangan untuk

54. Sinks and drains should be prohibited in Grade A/B areas. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower Grade clean rooms

daerah yang lebih rendah tingkat kebersihannya, jika dipasang, hendaklah dilengkapi dengan jebakan yang efektif atau penutup air untuk mencegah aliran balik. Semua saluran air hendaklah terbuka dan mudah dibersihkan serta dihubungkan dengan drainase luar dengan tepat untuk mencegah kontaminan mikrobiologis masuk.

should be fitted with traps or water seals to prevent back-flow. Any floor channels should be open and easily cleanable and be connected to drains outside the area in a manner that prevents the ingress of microbiological contaminants.

55. Ruang ganti pakaian hendaklah hanya digunakan untuk personel dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.

55. Changing room should be for personnel only and should not be used for passage of materials, containers and equipment.

56. Ruang ganti pakaian hendaklah didesain seperti ruang penyangga udara dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian dan memperkecil kontaminasi mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung. Ruang ganti tersebut hendaklah dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Tahap terakhir dari ruang ganti hendaklah, pada kondisi "nonoperasional", mempunyai tingkat kebersihan yang sama dengan ruang berikutnya. Penggunaan ruang ganti terpisah untuk memasuki dan meninggalkan daerah bersih kadang-kadang diperlukan. Pada umumnya hendaklah fasilitas pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.

56. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the "at rest" state, be the same Grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.

57. Pintu-pintu ruang penyangga udara tidak boleh dibuka secara bersamaan. Sistem *interlock* atau sistem peringatan visual dan/atau audio hendaklah dioperasikan untuk mencegah lebih dari satu pintu terbuka pada saat yang bersamaan.

57. Airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.

58. Pasokan udara yang disaring hendaklah dapat menjaga perbedaan tekanan positif dan aliran udara ke area sekelilingnya yang berkelas kebersihan lebih rendah pada seluruh kondisi "operasional" dan hendaklah dapat membilas area tersebut dengan efektif. Ruang bersebelahan dengan kelas kebersihan yang berbeda hendaklah mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan). Perhatian

58. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower Grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different Grades should have a pressure differential of 10 - 15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk,

khusus hendaklah diberikan untuk perlindungan kepada zona yang mempunyai risiko tertinggi, yaitu, daerah yang udaranya berhubungan langsung dengan produk dan komponen yang telah dibersihkan yang akan bersentuhan dengan produk. Berbagai rekomendasi mengenai pasokan udara dan perbedaan tekanan mungkin memerlukan modifikasi bila diperlukan untuk menahan beberapa bahan, misal bahan yang bersifat patogenis, bertoksisitas tinggi, radioaktif, bahan atau produk berupa virus atau berupa bakteri hidup. Dekontaminasi fasilitas tersebut dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan.

that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.

59. Hendaklah dibuktikan bahwa pola aliran-udara tidak menimbulkan risiko kontaminasi, misal perhatian hendaklah diberikan untuk memastikan bahwa aliran udara tidak menyebarkan partikel dari personel yang menimbulkan partikel, kegiatan atau mesin ke zona yang mempunyai risiko lebih tinggi terhadap produk.

59. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

60. Sistem peringatan hendaklah tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara hendaklah dipasang di antara area di mana hal tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini hendaklah dicatat secara teratur atau didokumentasikan.

60. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.

61. Suhu dan kelembaban ruangan hendaklah dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personel berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.

61. Room temperature and humidity should be maintained at a level which will not cause excessive sweating of operators clad in protective garments.

62. Sistem mekanis atau elektris untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril hendaklah didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.

62. Electrical or mechanical systems for oral communication from and to sterile operation areas should be designed and installed so that they may be effectively cleaned and disinfected.

63. Area bersih untuk kegiatan produksi steril tidak boleh digunakan untuk

63. The same clean areas for sterile operation should not be used for sterility,

melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.

or other microbiological test operations.

64. Pertimbangan perlu diberikan untuk membatasi akses yang tidak diperlukan ke area pengisian kritis, misal zona pengisian Kelas A dengan memasang penghalang fisik.

64. Consideration should be given to restricting unnecessary access to critical filling areas, e.g. Grade A filling zones, by means of a physical barrier.

PERALATAN

EQUIPMENT

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).

65. Conveyor belt should not pass through a partition between a Grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilized (e.g. in a sterilizing tunnel).

66. Sedapat mungkin peralatan yang digunakan untuk memproses produk steril hendaklah dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain.

66. Whenever possible, equipment used for processing sterile products should be chosen so that it can be effectively sterilized by steam or dry heat or other methods.

67. Peralatan, fiting dan sarana lain, sejauh memungkinkan, hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Jika proses sterilisasi diperlukan hendaklah dilakukan setelah perakitan kembali selesai, bila memungkinkan.

67. As far as practicable, equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilization is required, it should be carried out after complete reassembly wherever possible.

68. Bila standar kebersihan tidak dapat dipertahankan saat dilakukan pekerjaan perawatan yang diperlukan di dalam ruang bersih, ruang tersebut hendaklah dibersihkan, didisinfeksi dan/atau disterilkan sebelum proses dimulai kembali.

68. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilized where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or a sepsis have not been maintained during the work.

69. Instalasi pengolahan dan sistem distribusi air hendaklah didesain, dikonstruksi dan dirawat untuk menjamin agar air yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan agar perawatan sistem air mencakup program pengujian yang diperlukan. Sistem tidak boleh dioperasikan melampaui kapasitas

69. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. Consideration should be given to include a testing programme in the maintenance of a water system. The system should not be operated beyond their designed capacity.

yang dirancang.

70. Hendaklah dilakukan validasi dan perawatan terencana terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penanganan dan penyaringan udara, ventilasi udara dan filter gas serta sistem pengolahan, penyimpanan dan pendistribusian air; penggunaan kembali setelah dilakukan perawatan hendaklah disetujui dan dicatat.

70. All equipment such as sterilizers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment system, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use following maintenance should be approved and recorded.

SANITASI

SANITATION

71. Sanitasi area bersih sangatlah penting. Area tersebut hendaklah dibersihkan secara menyeluruh sesuai program tertulis. Bila menggunakan disinfektan hendaklah memakai lebih dari satu jenis. Pemantauan hendaklah dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perkembangan galur mikroba yang resisten. Dengan mempertimbangkan efektivitasnya yang terbatas, lampu ultraviolet tidak boleh digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.

71. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains of micro-organisms. In view of its limited effectiveness, ultraviolet light should not be used as a substitute for chemical disinfection.

72. Disinfektan dan detergen hendaklah dipantau terhadap kontaminasi mikroba; hasil pengenceran hendaklah ditempatkan dalam wadah yang telah dicuci bersih dan hanya boleh disimpan dalam jangka waktu yang telah ditentukan, kecuali bila disterilkan. Disinfektan dan deterjen yang digunakan untuk area Kelas A dan B hendaklah disterilkan sebelum digunakan.

72. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilized. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterilized prior to use.

73. Fumigasi dalam area bersih dapat bermanfaat untuk mengurangi kontaminasi mikrobiologis pada tempat yang tidak terjangkau.

73. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

74. Untuk mengendalikan kebersihan mikrobiologis dari berbagai tingkat kebersihan pada saat kegiatan berlangsung, area bersih hendaklah dipantau.

74. In order to control the microbiological cleanliness of the various Grades in operation, the clean areas should be monitored.

75. Hendaklah ditentukan batas deteksi cemaran mikrobiologis untuk batas waspada dan batas bertindak, serta

75. Levels (limits) of detection of microbiological contamination should be established for alert and action

untuk pemantauan tren mutu udara di dalam area bersih. Batas, yang diberikan dalam unit pembentuk koloni - upk (*colony forming units - cfu*), untuk pemantauan mikrobiologis dalam area bersih disajikan pada Tabel 3. Cara pengambilan sampel dan angka pada tabel adalah untuk informasi dan tidak untuk dipakai sebagai spesifikasi.

purposes, and for monitoring the trends in air quality in the facility. Limits expressed in colony forming units (cfu) for the microbiological monitoring of clean areas in operation are given in Table 3. The sampling methods and numerical values included in the table are not intended to represent specifications, but are for information only.

AIR

76. Air yang dipakai untuk membuat produk steril termasuk penyimpanan dan sistem distribusinya hendaklah selalu dikendalikan untuk menjamin bahwa spesifikasi yang sesuai dicapai tiap pengoperasian.

77. Air yang digunakan untuk formulasi hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal.

78. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi melalui cara penyulingan atau cara lain yang akan menghasilkan mutu yang sama.

79. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, misal disirkulasi dengan konstan pada suhu di atas 70°C.

80. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah disimpan dalam wadah yang bersih, steril, nonreaktif, nonabsorptif, nonaditif dan terlindung dari kontaminasi.

81. Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan hendaklah dipantau secara teratur terhadap kontaminasi kimiawi, biologis dan, bila perlu, terhadap cemaran endotoksin untuk menjamin agar air memenuhi spesifikasi yang sesuai dengan peruntukkannya. Hasil pemantauan dan tindakan penanggulangan yang dilakukan hendaklah didokumentasikan.

WATER

76. Water used in production of sterile products including its storage and supply system should be controlled to assure that it will meet appropriate specification for each operation.

77. Water used in formulations should be controlled as a starting material.

78. Water for Injection (WFI) should be produced either by distillation or other means that will produce the same quality.

79. Water for Injection should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.

80. Water for Injection should be stored in clean, sterile, non-reactive, non-absorptive, non-additive containers and protected from contamination.

81. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins contamination to ensure that the water complies with the specifications appropriate to its use. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.

82. Alat perekam hendaklah digunakan untuk memantau suhu penyimpanan.

82. Recording devices should be used to monitor storage temperature.

PENGOLAHAN

PROCESSING

83. Hendaklah dilakukan tindakan pencegahan untuk mengurangi kontaminasi pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.

83. Precautions to minimize contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilization.

84. Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis tidak boleh diproses atau diisi di area yang digunakan untuk pembuatan produk lain; namun, vaksin yang mengandung organisme mati atau ekstrak *bacteria*l dapat diisikan kedalam wadah-wadah, di dalam bangunan-fasilitas yang sama dengan produk steril lain, setelah proses inaktivasi yang tervalidasi dan pembersihan menurut prosedur yang tervalidasi.

84. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; however, vaccines consisting of dead organisms or of bacterial extracts may be dispensed into containers, after validated inactivation and validated cleaning procedures, in the same premises as other sterile medicinal products.

85. Validasi proses aseptis hendaklah mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan (*media fill*). Pemilihan media pertumbuhan hendaklah dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut.

85. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill). Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilization of the nutrient medium.

86. Uji simulasi proses hendaklah dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin pembuatan aseptis dan mencakup semua langkah kritis pada tahap pembuatan berikut. Perlu juga dipertimbangkan berbagai intervensi yang diperkirakan akan terjadi saat produksi normal termasuk kasus terburuk.

86. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process andinclude all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst case situations.

87. Uji simulasi proses sebagai validasi awal hendaklah dilakukan dengan tiga uji simulasi berturut-turut yang berhasil per *shift*, dan diulangi dengan interval yang ditetapkan dan bila ada perubahan signifikan pada sistem tata udara, peralatan, proses dan jumlah *shift*. Biasanya uji simulasi proses dilakukan

87. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests

dua kali setahun untuk tiap *shift* dan proses.

88. Jumlah wadah yang digunakan untuk *media fill* hendaklah cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk bets ukuran kecil**,** jumlah wadah untuk *media fill* hendaklah minimal sama dengan ukuran bets produk. Target hendaklah dengan pertumbuhan nol dan ketentuan berikut hendaklah diterapkan:
    a) Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
    b) Bila mengisi 5.000 sampai dengan 10.000 unit:
        - Satu (1) unit tercemar hendaklah diikuti dengan investigasi dan pertimbangan untuk mengulang *media fill*;
        - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi;
    c) Bila mengisikan lebih dari 10.000 unit:
        - Satu (1) unit tercemar hendaklah dinvestigasi;
        - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi.

89. Kontaminasi yang terjadi sesekali pada pengisian dengan jumlah berapapun, mungkin merupakan indikasi kontaminasi dalam konsentrasi rendah dan hendaklah dianggap mempunyai dampak pada pemastian sterilitas (*sterility assurance*) dari bets yang diproduksi setelah *media fill* terakhir yang dinyatakan sukses.

90. Perhatian hendaklah diberikan bahwa dengan melaksanakan validasi tidak berarti dapat melakukan kompromi terhadap proses.

91. Untuk menghindarkan penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan**,** kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptis,

should be repeated twice a year per shift and process.

88. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:
    a) When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected;
    b) When filling 5000 to 10000 units:
        - One (1) contaminated unit should result in an investigation, including a consideration of a repeat media fill;
        - Two (2) contaminated unit are considered cause for revalidation, following investigation;
    c) When filling more than 10,000 units:
        - One (1) contaminated unit should result in an investigation;
        - Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.

89. For any run size intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successfull media fill.

90. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.

91. Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be

hendaklah dibatasi dan gerakan personel hendaklah terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan tidak boleh tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.

controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. The ambient temperature and humidity should not be comfortably high because of the nature of the garments worn.

92. Cemaran mikroba bahan awal hendaklah minimal. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukan melalui hasil pemantauan.

92. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.

93. Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel hendaklah dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptis sedang berlangsung.

93. Containers and materials liable to generate particles should be minimized in clean areas and avoided completely when aseptic work is in progress.

94. Di mana dapat dilakukan hendaklah diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk akhir.

94. Where appropriate, measures should be taken to minimize the particulate contamination of the end product.

95. Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, hendaklah ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi rekontaminasi.

95. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not re-contaminated.

96. Interval antara pencucian dan pengeringan serta sterilisasi komponen, wadah dan peralatan maupun antara sterilisasi dan penggunaannya hendaklah sesingkat mungkin dan diberi batas waktu yang sesuai dengan kondisi penyimpanan tervalidasi.

96. The interval between the washing and drying and the sterilization of components, containers and equipment as well as between their sterilization and use should be as short as possible and subject to a time-limit appropriate to the validated storage conditions.

97. Jarak waktu antara awal pembuatan larutan dan sterilisasi atau filtrasi melalui filter mikroba hendaklah sesingkat mungkin. Batas waktu maksimum hendaklah ditentukan dengan mempertimbangkan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan. Kecuali dilakukan tindakan khusus, volume larutan ruahan hendaklah tidak lebih besar daripada jumlah yang dapat diisi dalam satu hari dan hendaklah diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja.

97. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised as short as possible. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage. Unless special precautions are taken, bulk solutions should have no greater volume than can be filled in one day and should be filled into final containers and sterilized within one working day.

98. Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruahan dan peralatan hendaklah diberi identitas yang benar.

98. The stage of processing of components, bulk product containers and equipment should be properly identified.

99. Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk menyelimuti produk hendaklah dilewatkan melalui filter penyaring mikroba.

99. Any gas that is used to purge a solution or blanket a product should be passed through microorganism retentive filters.

100. *Bioburden* hendaklah dipantau sebelum proses sterilisasi. Hendaklah ditetapkan batas *bioburden* segera sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Penentuan *bioburden* hendaklah dilakukan terhadap tiap bets produk, baik yang diproses dengan sterilisasi akhir maupun secara aseptis. Bila parameter sterilisasi *overkill* ditetapkan untuk produk dengan sterilisasi akhir, pemantauan *bioburden* boleh hanya secara berkala dengan interval menurut jadwal yang sesuai. Untuk sistem pelulusan parametris, penentuan *bioburden* hendaklah dilakukan terhadap tiap bets dan dikategorikan sebagai pengujian selama-proses. Bila dipersyaratkan, hendaklah dilakukan pemantauan terhadap cemaran endotoksin. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, hendaklah dilewatkan melalui filter mikroba yang, jika mungkin, dipasang dekat sebelum proses pengisian.

100. The bioburden should be monitored before sterilization. There should be working limits on contamination immediately before sterilization which are related to the efficiency of the method to be used. Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilized products. Where overkill sterilization parameters are set for terminally sterilized products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the absence of endotoxins should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling process.

101. Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan hendaklah dilindungi misal dengan filter udara mikroba hidrofobik.

101. Where aqueous solutions are held in sealed vessels, any pressure-release outlets should be protected, e.g. by hydrophobic microbiological air filters.

102. Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, di mana proses aseptis berlangsung, hendaklah disterilkan dan dimasukkan ke area bersih melalui alat sterilisasi berpintu-ganda yang dipasang menyatu pada dinding, atau melalui suatu prosedur yang dapat mencapai tujuan yang sama yaitu tidak menimbulkan kontaminasi.

102. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilized and passed into the area through double-ended sterilizers sealed into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination.

103. Efikasi dari suatu prosedur baru hendaklah divalidasi. Validasi ini hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan berdasarkan riwayat kinerja atau bila ada perubahan signifikan pada proses atau peralatan.

103. The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.

STERILISASI

STERILIZATION

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

104. Sterilization can be achieved by the use of moist or dry heat, by irradiation with ionizing radiation, by ethylene oxide or by filtration with subsequent aseptic filling of sterile final containers. Each method has its particular advantages and disadvantages. Where possible and practicable, heat sterilization is the method of choice.

105. Semua proses sterilisasi hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan bila metode sterilisasi yang digunakan tidak sesuai dengan standar farmakope atau standar nasional lain, atau bila digunakan untuk produk yang bukan merupakan larutan sederhana dalam air atau minyak.

105. All sterilization processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilization method is not in accordance with pharmacopoeial or other national standards, or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution.

106. Sebelum proses sterilisasi digunakan, ketepatan untuk produk terkait dan efikasinya untuk mencapai kondisi sterilisasi yang diinginkan pada semua bagian dari tiap jenis beban yang harus diproses, hendaklah dibuktikan dengan pengukuran fisis dan bila diperlukan menggunakan indikator biologis. Keabsahan proses hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan, minimal sekali setahun, dan bilamana ada modifikasi yang signifikan pada peralatan. Catatan hasil hendaklah disimpan.

106. Before any sterilization process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.

107. Untuk mendapatkan sterilisasi yang efektif, semua bahan harus dicakup dalam penanganan yang dipersyaratkan dan proses hendaklah didesain untuk memastikan hal ini dapat dicapai.

107. For effective sterilization the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

108. Pola muatan yang tervalidasi hendaklah ditetapkan untuk semua proses sterilisasi.

108. Validated loading patterns should be established for all sterilization processes.

109. Indikator biologis hendaklah dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk memantau proses sterilisasi. Indikator tersebut hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pembuatnya dan mutunya diuji dengan kontrol positif. Jika indikator biologis digunakan, tindakan pengamanan yang ketat hendaklah dilakukan untuk mencegah transfer kontaminasi mikroba dari indikator tersebut.

109. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilization. They should be stored and used according to the manufacturers instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.

110. Hendaklah ada suatu cara yang jelas untuk membedakan antara produk yang sudah disterilkan dan yang belum. Seluruh wadah penampung produk, keranjang ataupun nampan hendaklah diberi label yang jelas serta mencantumkan nama bahan, nomor bets dan tanda sudah disterilkan atau belum. Indikator, seperti stiker untuk otoklaf, dapat dipakai, bilamana sesuai, untuk menunjukkan apakah suatu lot telah melalui proses sterilisasi, tetapi tidak untuk menunjukkan apakah lot tersebut steril.

110. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilized from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

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

111. Sterilization records or their copies should be available for each sterilization run. They should be approved as part of the batch release procedure.

Sterilisasi Akhir

Terminal Sterilization

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

112. Whenever possible, products intended to be sterile should preferably be terminally sterilized by heat in their final container. Where it is not possible to carry out terminal sterilization by heating due to the instability of a formulation, a decision should be taken to use an alternative method of terminal sterilization following filtration and/or aseptic processing.

Sterilisasi Cara Panas

113. Tiap siklus sterilisasi panas hendaklah dicatat pada suatu lembar pencatat waktu/suhu dengan skala yang cukup besar atau dengan alat perekam yang mempunyai akurasi dan presisi yang dapat diandalkan. Posisi *probe* pengukur suhu yang dipakai untuk memantau dan/atau mencatat hendaklah sudah ditentukan saat melakukan validasi dan, bilamana sesuai, juga dibandingkan terhadap suatu *probe* pengukur suhu lain yang independen dan ditempatkan pada posisi yang sama.

114. Indikator biologis atau kimiawi dapat juga digunakan tetapi tidak boleh menggantikan peran pengukuran fisis.

115. Sebelum pengukuran waktu sterilisasi dimulai, harus diberikan waktu yang cukup agar seluruh muatan sterilisasi mencapai suhu yang dipersyaratkan. Waktu ini harus ditentukan untuk tiap pola muatan yang akan diproses.

116. Setelah fase suhu tinggi dari siklus sterilisasi cara panas, perlu dilakukan tindakan pencegahan terhadap kontaminasi muatan yang telah disterilkan selama fase pendinginan. Semua cairan atau gas pendingin yang bersentuhan dengan produk hendaklah disterilkan kecuali dapat dibuktikan bahwa wadah yang bocor tidak akan diluluskan untuk digunakan.

Sterilisasi Cara Panas Basah

117. Suhu dan tekanan hendaklah digunakan untuk memantau proses sterilisasi. Instrumen pengendali hendaklah independen terhadap instrumen pemantau dan lembar pencatat. Pemakaian sistem pengendali dan pemantau otomatis hendaklah tervalidasi untuk memastikan pencapaian persyaratan proses kritis.

Sterilization by Heat

113. Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with a suitably large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation and, where applicable, also checked against a second independent temperature probe located at the same position.

114. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.

115. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilizing time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.

116. After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilized unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.

Sterilisation by Moist Heat

117. Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met.

118. Kesalahan pada sistem dan siklus hendaklah terdeteksi dan/atau tercatat oleh sistem dan diamati oleh operator. Pembacaan indikator suhu independen hendaklah diperiksa secara rutin dan dibandingkan dengan pencatat grafik selama proses sterilisasi.

118. System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilization period.

119. Bila digunakan sterilisator yang dilengkapi dengan drainase pada dasar *chamber*, perlu juga dilakukan pencatatan suhu pada posisi tersebut selama proses sterilisasi. Bila fase vakum merupakan bagian dari siklus sterilisasi, uji kebocoran pada *chamber* hendaklah dilakukan secara berkala.

119. For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilization period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.

120. Selain produk dalam wadah yang disegel, produk yang akan disterilkan hendaklah dibungkus dengan bahan yang memungkinkan penghilangan udara dan penetrasi uap, tapi dapat mencegah rekontaminasi setelah sterilisasi. Semua bagian muatan hendaklah bersentuhan dengan agen pensteril pada suhu dan waktu yang disyaratkan.

120. The items to be sterilized, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilization. All parts of the load should be in contact with the sterilizing agent at the required temperature for the required time.

121. Hendaklah diperhatikan agar uap yang dipakai pada proses sterilisasi mempunyai mutu yang tepat (kimiawi, mikrobiologis dan endotoksin pada analisis kondensat) dan tidak mengandung zat tambahan dalam kadar yang dapat mengontaminasi produk atau peralatan.

121. Care should be taken to ensure that steam used for sterilization is of suitable quality (chemical, microbiological and endotoxin analysis of condensate) and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

Sterilisasi Cara Panas Kering

Sterilization by Dry Heat

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

122. Sterilization by dry heat may be suitable for non-aqueous liquids or dry powder products. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.

Sterilisasi Cara Radiasi

123. Sterilisasi dengan cara radiasi terutama digunakan untuk bahan dan produk yang peka terhadap panas. Banyak obat dan bahan pengemas peka terhadap radiasi, sehingga metode ini hanya dipakai jika terbukti tidak berdampak merusak yang dibuktikan melalui eksperimen. Biasanya radiasi ultraviolet tidak diterima sebagai metode sterilisasi.

124. Jika sterilisasi cara radiasi dilakukan oleh pihak luar, maka industri bertanggung jawab atas pemenuhan persyaratan yang tercantum pada Butir 123 dan proses sterilisasi tervalidasi. Hendaklah ditetapkan tanggung jawab dari perusahaan yang melakukan radiasi (misal penggunaan dosis yang benar).

125. Dosis radiasi hendaklah diukur selama proses sterilisasi. Untuk itu, perlu digunakan indikator dosimetri, yang independen terhadap tingkat dosis yang seharusnya digunakan dan menunjukkan jumlah dosis yang diterima oleh produk. Dosimeter hendaklah diselipkan di antara muatan dalam jumlah yang cukup dan saling berdekatan untuk memastikan bahwa selalu ada dosimeter dalam irradiator.

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

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

127. Prosedur validasi hendaklah memastikan bahwa akibat variasi

Sterilization by Radiation

123. Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilization.

124. If sterilization by radiation is carried out by an outside contractor, the manufacturer is responsible for ensuring that the requirements of section 123 are met, and that the sterilization process is validated. The responsibilities of the radiation plant operator (e.g. for using the correct dose) should also be specified.

125. During the sterilization procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator.

    Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.

126. Biological indicators may be used as an additional control. Radiation-sensitive colour discs may be used to differentiate between packages that have been subjected to irradiation and those that have not; they are not indicators of successful sterilization. The information obtained should constitute part of the batch record.

127. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of

densitas kemasan dipertimbangkan.

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

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

Sterilisasi dengan Etilen Oksida

129. Metode sterilisasi ini hendaklah hanya digunakan bila cara lain tidak dapat diterapkan. Selama proses validasi hendaklah dibuktikan bahwa tidak ada akibat yang merusak produk. Kondisi dan waktu yang diberikan untuk menghilangkan gas hendaklah ditentukan untuk mengurangi gas residu dan zat hasil reaksi sampai pada batas yang dapat diterima yang sudah ditetapkan untuk tiap produk atau bahan.

130. Kontak langsung antara gas dan sel mikroba adalah esensial; tindakan pencegahan hendaklah dilakukan untuk menghindarkan organisme yang mungkin terperangkap dalam bahan misal dalam kristal atau protein yang dikeringkan. Jumlah dan sifat bahan pengemas dapat memengaruhi proses secara signifikan.

131. Sebelum dipaparkan pada gas, bahan hendaklah disesuaikan dengan kelembaban dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Waktu yang diperlukan untuk ini hendaklah tidak mengurangi waktu yang diperlukan untuk fase sebelum sterilisasi.

132. Semua siklus sterilisasi hendaklah dipantau dengan indikator biologis yang sesuai dalam jumlah yang cukup dan tersebar untuk semua muatan. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan bets. Indikator

packages are considered.

128. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and non-irradiated materials. Radiation-sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to an irradiation and those which have not.

(See also Annex 10 Use of Ionising Radiation in The Manufacture of Medicinal Product)

Sterilization with Ethylene Oxide

129. This method of sterilization should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.

130. Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

131. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.

132. Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record. The

biologis hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan petunjuk pembuatnya dan kinerjanya diuji terhadap kontrol positif.

133. Untuk tiap siklus sterilisasi, hendaklah dibuat catatan yang mencakup waktu yang digunakan untuk menyelesaikan siklus sterilisasi, tekanan, suhu dan kelembaban *chamber* sterilisasi selama proses dan konsentrasi gas serta jumlah gas yang digunakan. Suhu dan tekanan hendaklah dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung. Catatan ini hendaklah merupakan bagian dari catatan bets.

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

FILTRASI PRODUK YANG TIDAK DAPAT DISTERILKAN DALAM WADAH AKHIRNYA

135. Filtrasi saja dianggap tidak cukup apabila sterilisasi dalam wadah akhir dapat dilakukan. Merujuk pada metode yang ada saat ini, sterilisasi dengan uap adalah cara yang diutamakan. Bila produk tidak dapat disterilkan dalam wadah akhirnya, larutan atau cairan dapat difiltrasi ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya melalui filter steril dengan ukuran pori nominal 0,22 mikron (atau lebih kecil), atau paling tidak melalui filter yang mempunyai kemampuan menahan mikroba yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Hendaklah dipertimbangkan untuk melakukan pemanasan pada suhu tertentu sebagai pelengkap proses filtrasi.

biological indicators should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their performance checked by positive controls.

133. For each sterilization cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.

134. After sterilization, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce the defined level. This process should be validated.

FILTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILIZED IN THEIR FINAL CONTAINER

135. Filtration alone is not considered sufficient when sterilization in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilization is to be preferred. If the product cannot be sterilized in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilized container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasma. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.

136. Karena metode filtrasi memiliki potensi risiko tambahan dibandingkan dengan proses sterilisasi lain, dianjurkan untuk melakukan filtrasi kedua dengan filter yang sudah disterilkan, yang mampu menahan mikroba, segera sebelum pengisian. Filtrasi steril akhir hendaklah dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.

136. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilization processes, a second filtration via a further sterilized micro-organism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.

137. Karakteristik filter hendaklah yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbes sama sekali tidak boleh digunakan.

137. Fibre shedding characteristics of filters should be minimal (virtually zero). Asbestos-containing filters must not be used under any circumstances.

138. Integritas filter yang telah disterilisasi hendaklah diverifikasi sebelum digunakan dan dikonfirmasikan segera setelah digunakan dengan metode yang sesuai, seperti uji *bubble point*, *diffusive flow* atau *pressure hold*. Waktu yang dibutuhkan untuk memfiltrasi larutan ruahan dengan volume tertentu dan perbedaan tekanan yang digunakan untuk melewati filter hendaklah ditetapkan pada saat validasi dan perbedaan yang signifikan pada proses pembuatan rutin hendaklah dicatat dan diinvestigasi. Hasil pemeriksaan ini hendaklah dicantumkan dalam catatan bets. Integritas filter ventilasi udara dan gas yang kritis hendaklah dikonfirmasi sesudah digunakan. Integritas filter lain hendaklah dikonfirmasi pada interval waktu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan untuk meningkatkan pemantauan integritas filter pada proses yang melibatkan kondisi berat, misal sirkulasi udara bersuhu tinggi.

138. The integrity of the sterilized filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences during routine manufacturing from this should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals. Consideration should be given to increase monitoring of filter integrity in processes that involve harsh conditions, e.g. the circulation of high temperature air.

139. Filter yang sama tidak boleh digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.

139. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.

140. Filter tidak boleh memengaruhi mutu produk dengan menghilangkan bahan produk atau dengan melepaskan bahan filter ke dalam produk.

140. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.

INDIKATOR BIOLOGIS DAN KIMIAWI

141. Penggunaan indikator biologis dan kimiawi saja tidak dapat diterima sebagai bukti bahwa proses sterilisasi telah efektif. Indikator tersebut hanya menunjukkan kegagalan proses sterilisasi tetapi tidak membuktikan bahwa proses sterilisasi berhasil dengan sempurna.

142. Penggunaan indikator biologis kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan pemantauan cara fisis kecuali pada sterilisasi dengan gas etilen oksida.

143. Tindakan pengamanan ketat hendaklah dilakukan dalam penanganan indikator biologis karena potensi bahaya untuk mengontaminasi area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis hendaklah disimpan sesuai dengan spesifikasi dari pembuatnya.

144. Tersedia indikator kimiawi untuk sterilisasi cara panas, gas etilen oksida dan radiasi, biasanya dalam bentuk pita atau lembaran adhesif, kartu bercak-warna, tabung kecil atau *sachet*. Indikator tersebut akan berubah warna akibat reaksi kimiawi karena proses sterilisasi. Karena ada kemungkinan perubahan warna terjadi sebelum proses sterilisasi selesai, indikator tersebut tidak cocok untuk pembuktian sterilisasi sempurna, kecuali dosimeter plastik yang digunakan pada proses sterilisasi cara radiasi.

BIOLOGICAL AND CHEMICAL INDICATORS

141. Biological and chemical indicators used alone are not acceptable as proof that a sterilization process has been effective. They will show when sterilization has failed but not necessarily prove that the process has been successful.

142. Biological indicators are much less reliable than physical monitoring methods, except in ethylene oxide sterilization.

143. Strict precautions should be taken when handling biological indicators due to the hazard of introducing potential contaminants into an otherwise microbiologically clean area. They should be stored according to the indicator manufacturer's specifications.

144. Chemical indicators are available for heat, ethylene oxide and radiation sterilization, usually in the form of adhesive tapes or patches, colour spot cards, small tubes or sachets. They might change colour as a result of chemical reaction brought about by the sterilization process. As there is a possibility for the change to take place before the sterilizing time has been completed, and hence with the exception of plastic dosimeters used in radiation sterilization, they are not suitable as full proof of sterilization.

PENYELESAIAN PRODUK STERIL

145. Vial setengah-tertutup dari produk beku kering hendaklah selalu ditangani di lingkungan Kelas A sampai *stopper* ditutupkan dengan sempurna.

146. Penutupan wadah hendaklah divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, misal ampul kaca atau plastik, hendaklah dilakukan uji integritas 100%. Uji

FINISHING OF STERILE PRODUCTS

145. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.

146. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other

integritas wadah lain hendaklah dilakukan terhadap sampel dengan menggunakan prosedur yang sesuai.

containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.

147. Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptis belum dianggap sempurna sampai tutup alumunium dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup stopper. Pencengkeraman (*crimping*) tutup alumunium hendaklah dilakukan segera setelah stopper ditutupkan pada vial.

147. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.

148. Karena alat yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup alumunium pada vial dapat menyebarkan sejumlah besar partikel, maka alat tersebut hendaklah diletakkan di tempat terpisah dan dilengkapi dengan sistem penghisap udara yang memadai.

148. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction.

149. Penutupan vial dengan tutup alumunium dapat dilakukan sebagai proses aseptis dengan menggunakan tutup alumunium yang disterilkan atau sebagai proses higienis di luar lingkungan aseptis. Bila pendekatan kedua yang dilakukan, hendaklah vial selalu terlindung di bawah udara Kelas A mulai dari vial meninggalkan area proses aseptis sampai dengan tutup alumunium telah dicengkeramkan pada vial.

149. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.

150. Vial tanpa stopper atau vial dengan posisi stopper yang tidak sempurna hendaklah disingkirkan sebelum *capping.* Bila diperlukan intervensi manusia pada lokasi *capping,* hendaklah diterapkan teknik yang sesuai untuk menghindarkan kontak langsung dengan vial sehingga meminimalkan kontaminasi mikroba.

150. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination.

151. *Restricted access barriers* (*RAB*) dan isolator dapat membantu dalam memastikan pencapaian kondisi yang dipersyaratkan dan meminimalkan intervensi langsung oleh manusia pada proses *capping*.

151. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.

152. Sampel wadah yang ditutup dalam kondisi vakum hendaklah diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan,

152. Containers sealed under vacuum should be sampled and the samples tested, after an appropriate predetermined

untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan.

153. Wadah terisi produk parenteral hendaklah satu per satu diinspeksi terhadap kontaminasi oleh benda asing atau cacat lain. Bila inspeksi dilakukan dengan cara visual hendaklah dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang terkendali dan sesuai. Operator yang melakukan inspeksi hendaklah lulus pemeriksaan mata secara berkala, dengan menggunakan kacamata bila memakai, dan didorong untuk sering melakukan istirahat selama proses inspeksi.

154. Bila digunakan metode inspeksi lain, proses ini hendaklah divalidasi dan kinerja peralatan hendaklah diperiksa secara berkala. Hasil pemeriksaan hendaklah dicatat.

PENGAWASAN MUTU

155. Uji sterilitas yang dilakukan terhadap produk jadi hendaklah dianggap hanya sebagai bagian akhir dari rangkaian tindakan pengendalian untuk memastikan sterilitas dari produk. Uji sterilitas ini hendaklah divalidasi untuk produk yang berkaitan.

156. Sampel yang diambil untuk pengujian sterilitas hendaklah mewakili keseluruhan bets, tetapi secara khusus hendaklah mencakup sampel yang diambil dari bagian bets yang dianggap paling berisiko terhadap kontaminasi, misal:
    a) untuk produk yang diisi secara aseptis, sampel hendaklah mencakup wadah yang diisi pada awal dan akhir proses pengisian bets serta setelah intervensi yang signifikan; dan
    b) untuk produk yang disterilisasi cara panas dalam wadah akhir, sampel hendaklah diambil dari bagian muatan dengan suhu terendah.

period, to ensure that the vacuum has been maintained.

153. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and take frequent breaks from inspection.

154. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.

QUALITY CONTROL

155. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.

156. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:

    a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention; and

    b) for products which have been heat sterilized in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

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

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

157. The sterility of the finished product is ensured by validation of sterilization cycle in the case of terminally sterilized products, and "*media-fills*" runs for aseptically processed products. Batch processing records and, in the case of aseptic processing, environmental quality records, should be examined in conjunction with the results the sterility tests. The sterility test procedure should be validated for a given product. Pharmacopoeial methods must be used for the validation and performance of the sterility test.

158. For injectable products, the Water for Injection and the intermediate and finished products should be monitored for endotoxins, using an established pharmacopoeial method that has been validated for each type of product. For large-volume infusion solutions, monitoring of water or intermediates should always be done, in addition to any tests required by an approved monograph for the finished product. When a sample fails a test, the cause of such failure should be investigated and remedial action taken where necessary.

ANEKS 2

PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGI UNTUK PENGGUNAAN MANUSIA

RUANG LINGKUP

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

Aneks ini dibagi menjadi dua bagian utama:

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

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

a) Tahap pembuatan - untuk bahan aktif biologi hingga langkah akhir sebelum bahan tersebut dinyatakan steril, sumber pedoman utama yang digunakan adalah Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Pedoman untuk tahap pembuatan produk biologi berikut tertera pada bagian utama Pedoman CPOB. Untuk beberapa jenis produk (misal Produk Terapetik Tingkat Tinggi/PTTT seperti produk berbasis sel),

ANNEX 2

MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE

SCOPE

The methods employed in the manufacture of biological medicinal substances and products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal substances and products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.

This annex is divided into two main parts:

a) Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological medicinal substances and products, from control over seed lots and cell banks or starting material through to finishing activities and testing.
b) Part B contains further guidance on selected types of biological medicinal substances and products.

This annex, along with several other annexes of the Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP), provides guidance which supplements that in the main part of the Guidelines on GMP, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products and Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients. There are two aspects to the scope of this annex:

a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Annex 8 GMP for Active Pharmaceutical Ingredients. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in main part of the Guidelines on GMP. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products/ATMP i.e. cell-based

semua tahap pembuatan harus dilakukan secara aseptik.

b) Jenis produk – Aneks ini memberikan pedoman tentang berbagai bahan dan produk obat yang ditetapkan sebagai bahan dan produk biologi.

products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.

b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.

Kedua aspek tersebut ditunjukkan pada Tabel 1; perlu diperhatikan bahwa tabel ini adalah hanya sebagai ilustrasi dan tidak dimaksudkan untuk menjelaskan ruang lingkup secara tepat. Selain itu hendaklah juga dipahami bahwa sesuai dengan dengan tabel serupa yang tertera pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, tingkat penerapan CPOB dalam pembuatan bahan biologi akan meningkat dengan lebih rinci dari tahap awal menuju tahap selanjutnya, tetapi prinsip CPOB hendaklah selalu dipatuhi. Pemasukan beberapa tahap awal pembuatan dalam ruang lingkup aneks ini tidak berarti bahwa tahap tersebut akan secara rutin diperiksa oleh otoritas pengawas obat. Antibiotik tidak ditetapkan atau dimasukkan sebagai produk biologi, namun di mana tahap biologis dalam proses pembuatan dilakukan, pedoman dalam aneks ini hendaklah digunakan. Pedoman untuk produk obat yang berasal dari fraksionasi plasma atau darah manusia dicakup dalam Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia sementara pedoman untuk produk tanaman nontransgenik diatur dalam ketentuan Pemerintah.

These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Annex 8 GMP for Active Pharmaceutical Ingredients, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of the annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. Antibiotics are not defined or included as biological products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex should be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 5 Manufacture of Products Derived from Human Blood or Plasma and for non-transgenic plant products in national regulation.

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

a) Untuk jaringan dan sel yang digunakan untuk pembuatan produk skala industri (misal pada industri farmasi), donasi, pengadaan dan pengujian jaringan dan sel tersebut diatur dalam ketentuan yang berlaku di Indonesia.

b) Di mana darah atau komponen darah digunakan sebagai bahan awal untuk PTTT, persyaratan teknis untuk seleksi donor, pengambilan, serta pengujian darah dan komponen darah hendaklah mengacu pada ketentuan yang berlaku di Indonesia.

In certain cases, other regulation may be applicable to the starting materials for biologicals:

a) For tissue and cells used for industrially manufactured products (such as pharmaceuticals), the donation, procurement and testing of tissue and cells may be covered by national legislation.

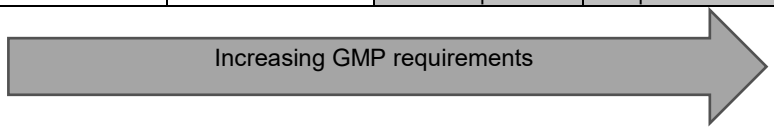
b) Where blood or blood components are used as starting materials for ATMPs, should refer to the national legislation for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components.

c) Pembuatan dan pengendalian organisme hasil rekayasa genetika harus mematuhi ketentuan Pemerintah. Pengungkungan yang tepat hendaklah ditetapkan dan dipelihara pada fasilitas yang menangani mikroorganisme hasil rekayasa genetika. *Biological Safety Level* yang tepat termasuk tindakan untuk pencegahan kontaminasi silang hendaklah mengikuti ketentuan Pemerintah, sehingga tidak terjadi pertentangan antara persyaratan CPOB dan persyaratan terkait *Biological Safety Level*.

c) The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level including measures to prevent cross contamination. There should be no conflicts with GMP requirements.

Table 1. Illustrative guide to manufacturing activities within the scope of Annex 2

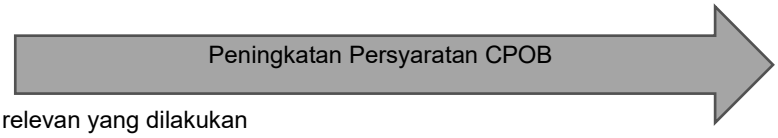
Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs immunosera	Collection of plant, organ, tissue or fluid	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria/ fermentation/ cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB, WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines gene therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and /or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and/or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting*	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and/or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Manufacture vectorand cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or primary cell lot	Formulation, filling
	Cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Establish MCB, WCB or primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell lot or cell pool	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill



* relevant control applied

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

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



* pengawasan relevan yang dilakukan

PRINSIP

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

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

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

Spesifikasi yang berhubungan dengan produk (seperti yang tertera pada monografi farmakope, Izin Edar, dan Persetujuan Uji Klinik) akan menentukan apa dan sampai tahap mana zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* tertentu atau harus steril.

PRINCIPLE

The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological medicinal substances and products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop their control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.

Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.

Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need

Untuk bahan biologi yang tidak bisa disterilkan (misal dengan filtrasi), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya kontaminan. Penerapan pengendalian lingkungan dan pemantauan yang tepat serta, jika memungkinkan, sistem pembersihan dan sterilisasi in-situ serta penggunaan sistem tertutup dapat secara signifikan mengurangi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

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

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

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

to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.

Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations. A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological medicinal substances and products.

Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with national requirements for the donation, procurement and testing stages. Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements. Furthermore, national requirementson traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.

Biological medicinal substances and products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

BAGIAN A. PEDOMAN UMUM

MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

1. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian di seluruh tahap pembuatan dan pengawasan - termasuk pengadaan dan penyimpanan bahan, alur personel dan

PART A. GENERAL GUIDANCE

QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM)

1. QRM principles should be used to develop the control strategy across all manufacturing and control stages – including materials sourcing and storage, personnel and materials flow, manufacture

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

and packaging, quality control, quality assurance, storage and distribution activities, as described inrelevant guidelines and other documents. Due to the inherent variability of biological processes and starting materials, ongoing trend analysis and periodic review are particularly important elements of Pharmaceutical Quality System (PQS). Thus, special attention should be paid to starting material controls, change control, trend analysis and deviation management in order to ensure production consistency. Monitoring systems should be designed so as to provide early detection of any unwanted or unanticipated factors that may affect the quality, safety and efficacy of the product. The effectiveness of the control strategy in monitoring, reducing and managing such risks should be regularly reviewed and the systems updated as required taking into account scientific and technical progress.

PERSONEL

2. Personel (termasuk yang menangani pembersihan, pemeliharaan atau pengawasan mutu) yang dipekerjakan di area di mana produk biologi dibuat dan diuji hendaklah memperoleh pelatihan, dan pelatihan ulang secara berkala, yang spesifik terhadap produk yang dibuat dan terhadap tugas mereka, termasuk tindakan khusus untuk melindungi produk, personel dan lingkungan.

3. Personel yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengawasan hendaklah memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan seperti mikrobiologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi, bioteknologi dan kedokteran hewan, serta memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan tugas.

PERSONNEL

2. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific measures to protect product, personnel and the environment.

3. Personnel responsible for production and control should have an adequate background in relevant scientific disciplines such as microbiology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology, biotechnology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to perform their duties.

4. Untuk keamanan produk, status kesehatan personel hendaklah dipertimbangkan dengan seksama. Jika diperlukan, personel yang terlibat dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan (dan pemeriksaan) hendaklah divaksinasi dengan vaksin spesifik yang sesuai dan diperiksa kesehatannya secara reguler.

4. The health status of personnel should be taken in to consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks.

5. Personel yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat merugikan mutu produk, hendaklah dilarang bekerja di area produksi dan catatannya disimpan dengan baik. Produksi vaksin BCG dan produk tuberkulin hendaklah dibatasi pada petugas yang secara reguler dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar X paru-paru. Pemantauan kesehatan petugas hendaklah mempertimbangkan risiko, saran medis hendaklah diberikan kepada personel yang terlibat dengan organisme berbahaya.

5. Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.

6. Dimana diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personel (termasuk personel pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Secara umum, personel hendaklah tidak boleh keluar dari area yang terpapar mikro-organisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan menuju area di mana produk lain, produk inaktivasi atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian kontaminasi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM.

6. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

PREMISE AND EQUIPMENT

7. Sebagai bagian dari strategi pengendalian, tingkat pengendalian lingkungan terhadap kontaminasi oleh partikulat dan mikroba di bangunan-fasilitas produksi hendaklah diterapkan pada produk dan tahap produksi, dengan pertimbangan tingkat kontaminasi bahan awal dan risiko terhadap produk. Program

7. As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risks to the

pemantauan lingkungan selain yang dinyatakan pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme spesifik (misal organisme inang, anaerob, dll) berdasarkan MRM.

product. The environmental monitoring programme in addition to Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Product should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process.

8. Fasilitas pembuatan dan penyimpanan serta proses dan klasifikasi lingkungan, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi dari luar terhadap produk. Meskipun kontaminasi kemungkinan besar akan terjadi selama proses seperti pada fermentasi dan kultur sel, pencegahan terhadap kontaminasi lebih tepat dilakukan dibandingkan deteksi dan penghilangan kontaminasi. Dalam hal ini, program pemantauan lingkungan dan pengujian *bioburden* bertujuan untuk memverifikasi bahwa keadaan terkendali. Apabila terdapat proses yang tidak tertutup sehingga terjadi paparan produk terhadap lingkungan sekitar (misal pada saat penambahan eksipien, media, dapar, gas, atau manipulasi selama pembuatan PTTT) tindakan pencegahan kontaminasi hendaklah tersedia, termasuk pengendalian teknik dan lingkungan berdasarkan prinsip MRM. Prinsip MRM tersebut hendaklah juga memperhitungkan prinsip dan persyaratan yang sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril pada saat pemilihan klasifikasi lingkungan kaskade dan pengendalian lain yang berhubungan.

8. Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture, prevention of contamination is more appropriate than detection and removal. In fact, the environmental monitoring and material bioburden testing programs are intended to verify a state of control. Where processes are not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of excipients, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and requirements from the appropriate sections of Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal products when selecting environmental classification cascades and associated controls.

9. Area produksi tersendiri hendaklah digunakan untuk penanganan sel hidup yang mampu bertahan dalam lingkungan pembuatan, sampai inaktivasi. Area produksi tersendiri hendaklah digunakan untuk pembuatan organisme patogen yang mampu menyebabkan penyakit yang parah pada manusia.

9. Dedicated production areas should be used for the handling of live cells capable of persistence in the manufacturing environment, until inactivation. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms capable of causing severe human disease.

10. Pembuatan pada fasilitas multi-produk dapat diterima jika pertimbangan dan tindakan pencegahan berikut, atau yang setara (sesuai dengan jenis produk yang terlibat) menjadi bagian dari strategi pengendalian yang efektif untuk

10. Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination

mencegah kontaminasi silang berdasarkan prinsip MRM:

a) Pengetahuan mengenai karakteristik utama semua sel, organisme dan setiap *adventitious agent* (misal patogenisitas, kemampuan deteksi, ketahanan, dan kerentanan terhadap inaktivasi) dalam fasilitas yang sama.

b) Di mana proses produksi dapat dicirikan dengan adanya beberapa bets kecil yang berasal dari bahan awal yang berbeda (misal produk berbasis sel), faktor seperti status kesehatan donor dan risiko kerugian total dari produk dan/atau untuk pasien tertentu hendaklah menjadi bahan pertimbangan dalam keberterimaan hasil kerja selama proses pengembangan strategi pengendalian.

c) Organisme hidup dan spora (di mana relevan) agar dicegah untuk memasuki area atau peralatan yang tidak terkait. Tindakan pengendalian untuk menghilangkan organisme dan spora sebelum pembuatan produk berikutnya hendaklah tersedia. Tindakan pengendalian tersebut hendaklah juga memperhitungkan sistem HVAC. Pembersihan dan dekontaminasi untuk menghilangkan organisme dan spora hendaklah divalidasi.

d) Pemantauan lingkungan yang spesifik untuk mikro-organisme yang diproduksi, juga dilakukan di area yang berdekatan selama proses produksi berlangsung dan setelah selesai pembersihan dan dekontaminasi. Perhatian juga hendaklah diberikan pada risiko yang timbul akibat penggunaan peralatan pemantauan tertentu (misal alat pemantauan partikel udara) di area di mana dilakukan penanganan organisme hidup dan/atau organisme pembentuk spora.

e) Produk, peralatan, peralatan pendukung (misal untuk kalibrasi dan validasi) serta bahan sekali pakai hanya boleh dipindahkan di

using QRM principles:

a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility.

b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy.

c) Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment. Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.

d) Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.

e) Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from

dalam dan dipindahkan dari area tersebut sedemikian rupa sehingga mencegah kontaminasi ke area lain, produk lain dan tahap produk yang berbeda (misal mencegah kontaminasi produk inaktivasi atau toxoid dengan produk non-inaktivasi).

f) Proses pembuatan berbasis kampanye hendaklah dilengkapi dengan prosedur pembersihan dan prosedur dekontaminasi yang divalidasi.

such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).

f) Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.

11. Untuk kegiatan penyelesaian (formulasi, pengisian dan pengemasan), kebutuhan terhadap fasilitas tersendiri akan bergantung pada pertimbangan di atas dan pertimbangan tambahan seperti kebutuhan spesifik dari produk biologi dan karakteristik produk lainnya, termasuk produk non-biologis. Tindakan pengendalian lain untuk kegiatan penyelesaian dapat mencakup perlunya proses penambahan dalam urutan tertentu, kecepatan pencampuran, pengendalian waktu dan suhu, batas paparan cahaya dan pengungkungan serta prosedur pembersihan bila terjadi tumpahan.

11. For finishing operations (formulation, filling and packaging), the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.

12. Tindakan dan prosedur yang diperlukan untuk pengungkungan (yaitu keamanan lingkungan dan operator) hendaklah tidak boleh bertentangan dengan keamanan produk.

12. The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product safety.

13. Sistem tata udara hendaklah dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area pembuatan yang berbeda dan dapat dibuat spesifik untuk area tertentu. Pertimbangan berdasarkan prinsip-prinsip MRM, hendaklah diberikan pada penggunaan sistem tata udara *single pass*.

13. Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.

14. Area bertekanan positif hendaklah digunakan untuk pengolahan produk steril, namun untuk area tertentu yang digunakan untuk mikroba patogen hendaklah bertekanan negatif untuk mencegah penyebaran mikroba patogen

14. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are

keluar dari area tersebut. Apabila area bertekanan negatif atau lemari pengaman digunakan untuk memproses bahan secara aseptik dengan risiko tertentu (misal mikroba patogen), area tersebut hendaklah dikelilingi area bersih bertekanan positif sesuai dengan kelasnya. Kaskade tekanan ini hendaklah didefinisikan secara jelas dan dipantau secara kontinu dengan pengaturan alarm yang sesuai.

used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.

15. Peralatan yang digunakan untuk menangani organisme hidup dan sel, termasuk peralatan untuk pengambilan sampel, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi organisme hidup atau sel selama proses.

15. Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination of the live organism or cell during processing.

16. Pengungkung primer hendaklah didesain dan diuji secara berkala untuk memastikan pencegahan agen biologi keluar ke lingkungan kerja.

16. Primary containment should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.

17. Penggunaan sistem 'bersihkan ditempat' dan ‘uapkan di tempat” (‘sterilisasi di tempat’) hendaklah digunakan jika memungkinkan. Katup pada tangki fermentasi hendaklah dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna.

17. The use of 'clean in place' and ‘steam in place’(‘sterilisation in place’) systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.

18. Filter ventilasi udara hendaklah hidrofobis dan jangka waktu pemakaiannya divalidasi pada interval yang sesuai melalui uji integritas berdasarkan prinsip MRM yang tepat.

18. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.

19. Sistem drainase hendaklah didesain agar limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Kepatuhan terhadap peraturan lokal diperlukan untuk meminimalkan risiko kontaminasi ke lingkungan eksternal sesuai dengan risiko yang terkait dengan sifat biohazard dari bahan limbah.

19. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Compliance with local regulations is required to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.

20. Karena keanekaragaman produk atau proses biologi, beberapa bahan aditif atau bahan baku yang relevan/ kritis harus diukur atau ditimbang selama proses produksi. Dalam hal ini, stok bahan dapat disimpan di area produksi selama periode

20. Due to the variability of biological products or processes, relevant/critical additives or ingredients may have to be measured or weighed during the production process. In these cases, stocks of these substances may be kept in the production area for a

tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan seperti durasi pembuatan satu bets atau kampanye. Bahan tersebut harus disimpan dengan tepat.

specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Materials must be stored appropriately.

HEWAN

21. Berbagai spesies hewan digunakan dalam pembuatan sejumlah produk biologi atau bahan awal yang secara garis besar dapat dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

    a) kelompok hewan hidup, ternak, dan kawanan hewan: mencakup vaksin polio (monyet), immunosera untuk bisa ular dan tetanus (kuda, domba dan kambing), alergen (kucing), vaksin rabies (kelinci, mencit dan hamster), produk transgenik (kambing, sapi).
    b) Jaringan dan sel hewan yang berasal dari hewan yang sudah mati atau didapatkan dari rumah potong hewan misal sel *feeder* untuk mendukung pertumbuhan beberapa PTTT, sumber enzim, antikoagulan dan hormon (domba dan babi).

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

22. Untuk mematuhi regulasi TSE, *adventitious agents* lain yang menjadi perhatian (penyakit *zoonotik,* yaitu penyakit yang bersumber dari hewan) hendaklah dipantau melalui program kesehatan berkala dan didokumentasikan. Dalam menyusun program kesehatan tersebut hendaklah mempertimbangkan saran dari spesialis. Kejadian gangguan kesehatan yang bersumber hewan hendaklah diselidiki sehubungan dengan kecocokan dan kesesuaian kontak dengan hewan yang digunakan secara berkesinambungan

ANIMALS

21. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products or starting materials. These can be divided into 2 broad types of sources:

    a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).
    b) Animal tissues and cells derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include feeder cells to support the growth of some ATMPs, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).

    In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).

22. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting materials, in quality control and safety

(dalam produksi sebagai sumber bahan awal, pengawasan mutu dan pengujian keamanan), semua keputusan hendaklah didokumentasikan. Hendaklah tersedia prosedur penelusuran kembali (*look-back*) yang mencakup proses pengambilan keputusan terhadap kesesuaian yang berkesinambungan dari bahan biologi atau produk yang telah digunakan atau dimasukkan. Proses pengambilan keputusan dapat mencakup pengujian kembali sampel pertinggal dari pengambilan sebelumnya donor yang sama (bila berlaku) untuk menetapkan donasi negatif terakhir. Periode penarikan agen terapi yang digunakan untuk mengobati hewan sumber harus didokumentasikan dan digunakan untuk menentukan penghilangan binatang-binatang dari program selama periode tertentu.

testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decisionmaking process on the continued suitability of the medicinal substance(s) or product(s) in which the materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.

23. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk mencegah dan memantau infeksi pada hewan sumber/donor. Tindakan hendaklah mencakup sumber, fasilitas, peternakan, prosedur keamanan biologi, sistem pengujian, pengawasan bahan pakan dan *bedding* hewan. Hal ini merupakan relevansi khusus untuk hewan bebas patogen tertentu di mana persyaratan monografi farmakope harus dipenuhi. Pemantauan kandang dan kesehatan hendaklah ditetapkan untuk kategori hewan lain (misal ternak dan kawanan hewan yang sehat).

23. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source/donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).

24. Untuk produk yang dibuat dari hewan transgenik, proses produksi hewan tersebut dari hewan sumber hendaklah tertelusur.

24. For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.

25. Pencatatan hendaklah mengacu pada persyaratan nasional tentang pemeliharaan, pengamanan, perawatan, dan karantina hewan. Kandang hewan yang digunakan untuk produksi dan pengawasan produk biologi hendaklah terpisah dari area produksi dan pengawasan mutu.

25. Note should be taken of national requirements for animal quarters, care and quarantine. Housing for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas.

26. Untuk spesies hewan yang berbeda, kriteria utama hendaklah ditentukan, dipantau, dan dicatat. Pencatatan mencakup umur, berat badan dan status kesehatan hewan.

27. Hewan, agen biologis, dan pengujian yang dilakukan hendaklah diidentifikasi dengan baik untuk mencegah risiko kecampurbauran dan mengendalikan bahaya yang teridentifikasi.

26. For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.

27. Animals, biological agents, and tests carried out should be appropriately identified to prevent any risk of mix up and to control all identified hazards.

DOKUMENTASI

DOCUMENTATION

28. Spesifikasi bahan awal biologi dapat memerlukan dokumentasi tambahan tentang sumber, asal, rantai distribusi, metode pembuatan, dan pengawasan yang dilakukan, untuk memastikan tingkat pengawasan yang tepat termasuk mutu mikrobiologi.

29. Beberapa jenis produk dapat memiliki definisi khusus tentang bahan apa saja yang membentuk bets, terutama sel somatik dalam PTTT. Untuk kondisi autologus dan kecocokan-donor, produk yang diproduksi hendaklah dipandang sebagai bets.

30. Apabila digunakan donor sel atau jaringan dari manusia, ketertelusuran penuh diperlukan dari bahan awal dan bahan baku, termasuk semua zat yang kontak dengan sel atau jaringan melalui konfirmasi penerimaan produk pada titik penggunaan dengan tetap menjaga kerahasiaan individual dan informasi kesehatan. Catatan penelusuran hendaklah disimpan selama 30 tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk menjaga ketertelusuran produk untuk kasus penggunaan khusus, seperti sel kecocokan-donor. Persyaratan nasional diberlakukan untuk komponen darah ketika digunakan sebagai bahan baku atau pendukung dalam proses pembuatan produk obat. Untuk PTTT, persyaratan ketertelusuran mengenai sel manusia termasuk sel haematopoietik harus sesuai dengan prinsip-prinsip yang

28. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.

29. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.

30. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information. Traceability records must be retained for 30 years after the expiry date of the product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements apply to blood components when they are used as supportive or raw material in the manufacturing process of medicinal products. For ATMPs, traceability requirement regarding human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in

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

national legislation. The arrangements necessary to achieve the traceability and retention period should be incorporated into technical agreements between the responsible parties.

PRODUKSI

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

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

PRODUCTION

31. Given the variability inherent in many biological substances and products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.

32. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For cell based ATMPs where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.

BAHAN AWAL

33. Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal dan bahan baku biologis (misal bahan pengawet (*cryoprotectant*), sel *feeder*, reagen, media kultur, dapar, serum, enzim, sitokin, faktor pertumbuhan) hendaklah ditetapkan dengan jelas. Jika pengujian penting yang dilakukan membutuhkan waktu yang lama, bahan awal dapat diproses terlebih dahulu sebelum hasil pengujian

STARTING MATERIALS

33. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially

diperoleh, risiko penggunaan bahan yang berpotensi gagal dan dampak potensial pada bets lain hendaklah dipahami dengan jelas dan dinilai menurut prinsip MRM. Pada kasus-kasus tersebut, syarat pelulusan produk jadi tergantung pada hasil-hasil pengujian yang memuaskan. Identifikasi semua bahan awal hendaklah memenuhi persyaratan yang sesuai dengan tingkatan pembuatannya. Untuk produk biologi panduan lebih lanjut dapat mengacu pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik Bab 18.

failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological substances further guidance can be found in Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients Chapter 18.

34. Risiko kontaminasi bahan awal saat perpindahan sepanjang rantai pasokan hendaklah dinilai, khususnya terhadap TSE. Bahan yang bersentuhan langsung dengan peralatan produksi atau produk (misal media yang digunakan dalam uji pengisian media (*media fill)* dan pelumas yang dapat bersentuhan dengan produk) hendaklah juga dikaji risikonya.

34. The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.

35. Mengingat banyaknya risiko yang berasal dari paparan kontaminasi dan konsekuensinya terhadap produk adalah sama terlepas dari tahapan produksi, penyusunan strategi pengendalian untuk melindungi produk dan persiapan larutan, dapar dan bahan tambahan lainnya hendaklah didasarkan pada prinsip dan pedoman yang terkandung dalam bagian sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril. Pengendalian sangat diperlukan untuk mutu bahan awal dan proses produksi aseptis, khususnya untuk produk berbasis sel, dimana sterilisasi akhir umumnya tidak mungkin dilakukan dan kemampuan untuk menghilangkan hasil sampingan mikroba terbatas. Bilamana izin edar atau persetujuan uji klinik mencantumkan jenis dan tingkat *bioburden* yang diijinkan, misal pada tahap bahan aktif, strategi pengendalian hendaklah menunjukkan bahwa batas-batas yang ditentukan dapat dipertahankan.

35. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. The controls required for the quality of starting materials and on the aseptic manufacturing process, particularly for cell-based products, where final sterilisation is generally not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, assume greater importance. Where an MA or CTA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.

36. Apabila bahan awal perlu disterilisasi, hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan, metode lain yang sesuai juga dapat digunakan untuk inaktivasi bahan biologis (misal iradiasi dan filtrasi).

37. Pengurangan *bioburden* yang terkait dengan pengadaan sel dan jaringan hidup mungkin membutuhkan tindakan lain seperti penggunaan antibiotik pada tahap awal produksi. Langkah ini hendaklah dihindari, tetapi jika diperlukan maka langkah tersebut diambil dengan justifikasi dan diawasi dengan cermat, dan bahan-bahan tersebut hendaklah dihilangkan dari proses produksi pada tahap tertentu seperti tercantum dalam izin edar atau persetujuan uji klinik.

38. Untuk sel dan jaringan manusia yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi:

    a) Pengadaan, donasi dan pengujiannya diatur di beberapa negara. Pihak pemasok harus mendapat persetujuan yang tepat dari otoritas regulatori nasional dan hendaklah dilakukan verifikasi terhadap hal ini sebagai bagian dari manajemen pemasok bahan awal.

    b) Sel atau jaringan manusia yang diimpor harus memenuhi standar nasional terkait mutu dan keamanan. Ketertelusuran dan persyaratan pelaporan efek samping serius dan kejadian tak diinginkan yang serius dapat diatur dalam peraturan yang ditetapkan.

    c) Terdapat kejadian di mana pengolahan sel dan jaringan yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi dilakukan di Lembaga penyedia jaringan, misal, untuk mendapatkan sel lestari awal atau bank sel sebelum membangun Bank Sel Induk, BSI

    d) Jaringan dan sel diluluskan dahulu oleh Kepala Pemastian Mutu dalam

36. Where sterilization of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).

37. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified and carefully controlled, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the MA or CTA.

38. For human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products:

    a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management.

    b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation.

    c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments, e.g. to derive early cell lines or banks prior to establishing a Master Cell Bank, MCB.

    d) Tissue and cells are released by the Head of Quality Assurance in the

lembaga penyedia jaringan sebelum dikirimkan ke industri farmasi produk obat, setelah itu pengawasan mutu standar terhadap bahan awal produk obat hendaklah dilakukan. Hasil pengujian terhadap semua sel/jaringan yang dilakukan oleh lembaga penyedia jaringan hendaklah tersedia untuk industri farmasi produk obat. Informasi tersebut harus digunakan untuk membuat keputusan penyimpanan dan pemisahan bahan yang tepat. Apabila proses produksi harus dimulai sebelum hasil pengujian diterima dari lembaga penyedia jaringan, sel dan jaringan dapat dikirim ke industri farmasi produk obat apabila tersedia pengendalian untuk pencegahan kontaminasi silang terhadap sel dan jaringan yang telah diluluskan penanggung jawab mutu lembaga penyedia jaringan.

tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.

e) Transportasi sel dan jaringan manusia ke tempat produksi harus dikendalikan dengan perjanjian tertulis antara pihak-pihak yang bertanggung jawab. Pabrik hendaklah memiliki bukti yang terdokumentasi terkait kepatuhan kondisi penyimpanan dan transportasi yang telah ditetapkan.

e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

f) Persyaratan ketertelusuran berkesinambungan yang dimulai dari lembaga penyedia jaringan hingga penerima, dan sebaliknya, termasuk bahan yang kontak dengan sel atau jaringan, hendaklah dipertahankan.

f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.

g) Perjanjian teknis hendaklah tersedia antara pihak-pihak yang bertanggung jawab (misal industri farmasi, lembaga penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar) yang menjelaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk Kepala Pemastian Mutu.

g) A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines responsibilities of each party, including the RP.

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

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

SISTEM LOT BENIH DAN BANK SEL

41. Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan akibat subkultur berulang atau pelipatgandaan generasi, maka pembuatan bahan biologi dan produk yang diperoleh dari kultur mikroba, kultur sel atau propagasi pada embrio dan hewan hendaklah didasarkan pada sistem lot benih induk dan benih kerja virus dan/atau bank sel kerja. Sistem seperti ini mungkin tidak berlaku untuk semua jenis PTTT.

39. With regard to gene therapy:
    a) For products consisting of viral vectors, the starting materials are the components from which the viral vector is obtained, i.e. the master virus seed or the plasmids to transfect the packaging cells and the MCB of the packaging cell line.
    b) For products consisting of plasmids, non-viral vectors and genetically modified micro-organisms other than viruses or viral vectors, the starting materials are the components used to generate the producing cell, i.e. the plasmid, the host bacteria and the MCB of the recombinant microbial cells.
    c) For genetically modified cells, the starting materials are the components used to obtain the genetically modified cells, i.e. the starting materials to manufacture the vector and the human or animal cell preparations.
    d) The principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.

40. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place, including compliance with national requirements for human cells.

SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM

41. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks. Such a system may not be applicable to all types of ATMPs.

42. Jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel, bahan obat dan produk jadi hendaklah konsisten dengan spesifikasi pada izin edar atau persetujuan uji klinik.

43. Sebagai bagian dari manajemen siklus hidup produk, penyediaan lot benih dan bank sel, termasuk generasi induk dan kerja, hendaklah dilakukan di bawah kondisi yang telah terbukti sesuai. Kondisi tersebut hendaklah mencakup lingkungan terkendali yang sesuai untuk melindungi lot benih dan bank sel serta personel yang menangani. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, hendaklah tidak ada bahan hidup maupun bahan infeksius lain (misal virus, sel lestari atau galur sel) yang ditangani bersamaan di area yang sama atau oleh orang yang sama. Untuk tahapan sebelum menghasilkan benih induk dan bank sel, prinsip CPOB dapat diterapkan, hendaklah tersedia dokumentasi untuk mendukung ketertelusuran termasuk permasalahan yang berkaitan dengan komponen yang digunakan selama pengembangan dan berdampak terhadap keamanan produk (misal reagen asal biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik bila ada. Untuk vaksin, berlaku persyaratan yang tercantum dalam monografi Farmakope.

44. Setelah pembuatan bank sel induk dan sel kerja dan lot benih induk maupun lot benih kerja, hendaklah diikuti prosedur karantina dan pelulusan. Prosedur hendaklah mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian kontaminan. Kesesuaian penggunaan *on-going* hendaklah lebih ditunjukkan oleh konsistensi karakteristik dan mutu bets produk berturut-turut. Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank sel hendaklah didokumentasikan dan catatan hendaklah disimpan agar memungkinkan dilakukan evaluasi tren.

45. Lot benih dan bank sel hendaklah disimpan dan digunakan sedemikian rupa sehingga dapat meminimalkan risiko kontaminasi atau perubahan (misal

42. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the drug substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.

43. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs will apply.

44. Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.

45. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid

disimpan dalam fase uap nitrogen cair dalam wadah tertutup).Tindakan pengendalian untuk penyimpanan benih dan/atau sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama hendaklah mencegah kecampurbauran dan memperhitungkan sifat infeksi bahan untuk mencegah kontaminasi silang.

nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.

46. Produk obat berbasis sel sering dihasilkan dari stok sel yang diperoleh dari tingkat pasase yang terbatas. Berbeda dengan dua sistem berjenjang dari bank sel induk dan sel kerja, jumlah produksi yang berjalan dari stok sel dibatasi oleh jumlah *aliquot* yang diperoleh setelah ekspansi dan tidak termasuk siklus hidup produk. Perubahan stok sel hendaklah tercakup dalam protokol validasi.

46. Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.

47. Wadah penyimpanan hendaklah disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang tepat. Inventarisasi stok harus dijaga. Suhu penyimpanan hendaklah direkam secara kontinu dan, di mana ditempatkan, tingkat nitrogen cair dipantau. Penyimpangan dari batas dan tindakan korektif dan preventif yang diambil hendaklah dicatat.

47. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.

48. Disarankan untuk membagi stok dan menyimpan stok yang terbagi tersebut pada lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kehilangan total. Pengendalian di lokasi tersebut hendaklah memberikan jaminan sebagaimana yang diuraikan pada alinea sebelumnya.

48. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.

49. Kondisi penyimpanan dan penanganan stok di tempat berbeda hendaklah dikendalikan sesuai dengan prosedur dan parameter yang sama. Sekali wadah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih / bank sel, wadah hendaklah tidak boleh dikembalikan ke stok semula.

49. The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

PRINSIP KERJA

50. Manajemen perubahan hendaklah secara berkala mempertimbangkan akibat termasuk akibat kumulatif dari perubahan (misal pada proses) terhadap mutu produk akhir.

51. Parameter (proses) operasional kritis, atau parameter masukan lain yang berdampak pada mutu produk hendaklah diidentifikasi, divalidasi, didokumentasikan dan dapat dipertahankan agar selalu berada di dalam persyaratan.

52. Strategi pengendalian masuknya barang dan bahan ke area produksi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Untuk proses aseptik, masuknya barang dan bahan tahan panas ke area bersih atau area bersih/terkungkung hendaklah melalui otoklaf atau oven berpintu ganda. Barang dan bahan tidak tahan panas hendaklah dimasukkan melalui ruang penyangga udara dengan pintu *interlock* yang tercakup dalam prosedur sanitasi permukaan yang efektif. Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama terbungkus berlapis-lapis, yang jumlah lapisannya sesuai dengan jumlah tahap memasuki area bersih, dan masuk melalui ruang penyangga dengan tindakan sanitasi permukaan yang sesuai.

53. Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan hendaklah dibuktikan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jika memungkinkan, media biakan hendaklah disterilisasi di tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor hendaklah melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.

54. Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel hendaklah dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindarkan

OPERATING PRINCIPLES

50. Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality of the final product.

51. Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.

52. A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles to minimise the risk of contamination. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.

53. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. Inline sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.

54. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to

kontaminasi. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel hendaklah dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.

ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.

55. Proses produksi tertentu (misal fermentasi) mungkin perlu dipantau secara kontinu; data yang terkumpul hendaklah menjadi bagian dari catatan bets. Bilamana menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus hendaklah diberikan terhadap persyaratan pengawasan mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.

55. Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

56. Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pembatasan penyebaran (*containment*) perlu dilakukan untuk memperkecil kontaminasi silang.

56. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.

57. Tumpahan, terutama organisme hidup, hendaklah ditangani dengan cepat dan aman. Tindakan dekontaminasi yang divalidasi hendaklah tersedia untuk tiap organisme atau kelompok organisme terkait. Bilamana terdapat galur berbeda dari spesies bakteri tunggal atau virus yang sangat mirip terlibat, proses dekontaminasi dapat divalidasi dengan satu galur perwakilan, kecuali terdapat alasan untuk menganggap bahwa mereka mungkin berbeda bermakna dalam hal ketahanan terhadap agen yang terlibat.

57. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.

58. Jika terkontaminasi nyata, seperti karena tumpahan atau aerosol, atau jika terdapat keterlibatan organisme yang berpotensi membahayakan, maka produksi dan pengawasan bahan, termasuk dokumen kerja, hendaklah didesinfeksi secara cukup atau informasi dikirim keluar dengan cara lain.

58. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potentially hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.

59. Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan atau inaktivasi virus hendaklah divalidasi.

59. The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated.

60. Tindakan khusus hendaklah dilakukan pada saat proses inaktivasi atau penghilangan virus untuk mencegah risiko kontaminasi ulang produk yang sudah ditangani dengan produk yang belum ditangani.

61. Untuk produk yang diinaktivasi dengan penambahan reagen (seperti mikroorganisme dalam proses pembuatan vaksin), proses hendaklah menjamin inaktivasi organisme hidup telah sempurna. Selain pencampuran kultur dan inaktivan, hendaklah dipertimbangkan untuk mengenai semua produk dan permukaan yang bersinggungan dengan biakan hidup dan, bila diperlukan, transfer ke tangki kedua.

62. Terdapat berbagai macam peralatan yang digunakan untuk kromatografi. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk merancang strategi pengendalian pada matriks, *housing* dan peralatan terkait yang digunakan pada sarana pembuatan secara kampanye dan multi produk. Penggunaan kembali matriks yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak dianjurkan. Kriteria keberterimaan, kondisi penggunaan, metode regenerasi, masa pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi hendaklah ditetapkan.

63. Bilamana radiasi ionisasi digunakan dalam pembuatan produk obat, Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat hendaklah digunakan sebagai pedoman lebih lanjut.

64. Hendaklah tersedia sistem untuk memastikan integritas dan penutupan wadah setelah diisi, bila produk akhir atau produk antara menunjukkan risiko khusus dan tersedia prosedur untuk menangani kebocoran atau tumpah. Pada kegiatan pengisian dan pengemasan hendaklah tersedia prosedur untuk menjaga produk berada dalam batas yang ditetapkan, seperti waktu dan/atau suhu.

60. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.

61. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.

62. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilization methods of columns should be defined.

63. Where ionising radiation is used in the manufacture of medicinal products, Annex 10Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products should be consulted for further guidance.

64. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.

65. Kegiatan penanganan wadah yang mengandung agen biologis hidup, hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi produk lain atau lepasnya agen hidup ke dalam lingkungan kerja atau lingkungan eksternal. Pengkajian risiko hendaklah mempertimbangkan viabilitas dan klasifikasi biologis organisme tersebut.

65. Activities in handling containers, which have live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. This risk assessment should take into consideration the viability of such organisms and their biological classification.

66. Harap berhati-hati saat persiapan, pencetakan, penyimpanan, dan penggunaan label, untuk ditempelkan pada wadah primer dan kemasan sekunder termasuk tulisan khusus untuk produk spesifik pasien atau yang menandakan penggunaan rekayasa genetika. Dalam hal produk digunakan untuk penggunaan autologus, hendaklah label langsung yang memuat pengenal unik pasien dan pernyataan “hanya untuk penggunaan autologus”.

66. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the immediate label.

67. Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan sangat rendah, di mana suhu tersebut digunakan, hendaklah diverifikasi.

67. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.

68. Bilamana informasi kesehatan donor dan/atau hewan tersedia setelah pengadaan, yang memengaruhi mutu produk, hal tersebut hendaklah diperhitungkan dalam prosedur penarikan kembali.

68. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.

PENGAWASAN MUTU

QUALITY CONTROL

69. Pengawasan selama-proses pada produk biologi berperan lebih besar dalam menjamin konsistensi mutu dibandingkan pada produk konvensional. Pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan pada tahap produksi yang tepat untuk mengawasi kondisi yang berpengaruh terhadap mutu produk akhir.

69. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.

70. Bilamana produk antara dapat disimpan untuk waktu yang lama (hari, minggu atau lebih), hendaklah dipertimbangkan pencakupan bets produk akhir yang

70. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches

terbuat dari bahan yang disimpan pada waktu terlama selama-proses dalam program stabilitas *on-going*.

made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.

71. Beberapa jenis sel (misal sel autologus yang digunakan pada PTTT) mungkin tersedia dalam jumlah terbatas dan, jika dibolehkan dalam izin edar atau persetujuan uji klinik, perubahan metode pengujian dan strategi sampel pertinggal dapat dikembangkan dan didokumentasikan.

71. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented.

72. Untuk PTTT berbasis sel, uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur sel atau bank sel yang bebas antibiotik untuk membuktikan bahwa tidak adakontaminasi bakteri dan jamur dan agar dapat mendeteksi organisme-organisme lain bila perlu.

72. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detection fastidious organisms where appropriate.

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

73. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages -before and after full end process analytical test results are available:

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

BAGIAN B. PEDOMAN SPESIFIK UNTUK JENIS PRODUK TERTENTU

B1. PRODUK BERASAL DARI HEWAN

Pedoman ini berlaku untuk bahan dari hewan termasuk bahan yang berasal dari lembaga seperti rumah potong hewan. Karena rantai pasokan dapat luas dan kompleks, maka pengendalian berdasarkan prinsip MRM perlu dilakukan, lihat juga persyaratan pada monografi farmakope yang sesuai, termasuk kebutuhan untuk pengujian khusus pada tiap tahap. Dokumentasi untuk menunjukkan ketertelusuran rantai pasokan dan peran yang jelas dari pelaku rantai pasokan, termasuk peta proses yang rinci dan terkini, hendaklah tersedia.

a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Head of Quality Assurance.
b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Head of Quality Assurance.
c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented.
   A procedure should describe those measures which will be taken by the Head of Quality Assurance if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.

PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES

B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS

This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.

1. Program pemantauan penyakit hewan yang berhubungan dengan kesehatan manusia hendaklah tersedia. Organisasi hendaklah mempertimbangkan laporan dari sumber terpercaya mengenai prevalensi penyakit nasional dan tindakan pengendalian ketika mengkompilasi penilaian faktor risiko dan mitigasi. Organisasi tersebut antara lain Badan Kesehatan Hewan Dunia (OIE). Hal ini hendaklah dilengkapi dengan informasi tentang program pemantauan kesehatan dan pengendalian kesehatan pada tingkat nasional dan lokal, di mana pada program pengendalian hendaknya disertakan sumber (seperti peternakan atau area penggemukan) dari mana hewan tersebut didatangkan dan tindakan pengendalian di tempat selama transportasi ke rumah potong hewan.

2. Bilamana rumah potong hewan digunakan sebagai sumber jaringan hewan, maka rumah potong hewan tersebut hendaklah beroperasi sesuai standar yang ketat. Hendaklah diambil laporan dari regulatori nasional yang memverifikasi pemenuhan persyaratan makanan, keamanan, mutu, dan undang-undang kesehatan hewan dan tanaman.

3. Tindakan pengendalian bahan baku farmasi di fasilitas seperti rumah potong hewan hendaklah mencakup unsur-unsur yang sesuai dengan Sistem Manajemen Mutu untuk memastikan kesesuaian pelatihan operator, ketertelusuran bahan, pengawasan, dan konsistensi. Tindakan ini dapat diambil dari sumber-sumber di luar Pedoman CPOB tetapi hendaklah menunjukkan kesetaraan tingkat pengawasan.

4. Tindakan pengendalian untuk bahan hendaklah tersedia untuk mencegah intervensi yang dapat memengaruhi mutu bahan atau setidaknya mampu memberikan bukti kegiatan tersebut, selama perkembangan proses pembuatan dan rantai pasokan. Hal ini termasuk perpindahan bahan antara lokasi pengumpulan awal, pemurnian sebagian dan akhir, lokasi penyimpanan,

1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.

2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.

3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside Guidelines on GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.

4. Control measures for materials should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers.

tempat transit (*hub*), penampung, dan perantara. Rincian dari pengaturan tersebut hendaklah dicatat dalam sistem yang tertelusur dan setiap pelanggaran dicatat, diinvestigasi, dan dilakukan tindakan.

Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.

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

5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.

B2. PRODUK ALERGEN

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

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

2. Tahap proses produksi meliputi perlakuan awal, ekstraksi, filtrasi, dialisis, tahap konsentrasi atau beku-kering hendaklah dijelaskan secara rinci dan divalidasi.

3. Proses modifikasi untuk pembuatan ekstrak alergen termodifikasi (misal alergoid, konjugat) hendaklah dijelaskan. Produk antara dalam proses pembuatan hendaklah diidentifikasi dan diawasi.

B2. ALLERGEN PRODUCTS

Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.

1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be stored under defined conditions to minimise deterioration.

2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.

3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.

4. Campuran ekstrak alergen hendaklah disiapkan dari ekstrak individu dari sumber bahan tunggal. Tiap ekstrak individu hendaklah ditetapkan sebagai satu bahan aktif.

4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.

B.3. PRODUK IMUNOSERA HEWAN

1. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pengendalian antigen sumber biologis untuk memastikan mutu, konsistensi, dan bebas dari *adventitious agent*. Persiapan bahan yang digunakan untuk imunisasi hewan sumber (misal antigen, *hapten carriers*, adjuvan, penstabil), penyimpanan bahan tersebut yang dilakukan segera sebelum imunisasi hendaklah sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi.

2. Imunisasi, pengujian darah dan jadwal panen darah hendaklah sesuai dengan persetujuan uji klinik atau izin edar.

3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab atau F(ab')) dan modifikasi lebih lanjut hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi dan disetujui. Bilamana enzim terdiri dari beberapa komponen, konsitensinya hendaklah dipastikan.

B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS

1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.

2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.

3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab')) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.

B4. VAKSIN

1. Bilamana telur digunakan, status kesehatan seluruh ternak sumber yang digunakan dalam produksi telur (apakah bebas patogen spesifik atau ternak yang sehat) hendaklah dipastikan/dijamin.

2. Keutuhan/integritas wadah yang digunakan untuk menyimpan produk antara dan waktu tunggu hendaklah divalidasi.

3. Tangki yang berisi produk yang telah diinaktivasi hendaklah tidak boleh dibuka atau diambil sampelnya di area yang mengandung agen biologi hidup.

B.4 VACCINES

1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.

2. The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.

3. Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.

4. Urutan penambahan bahan aktif, adjuvan, dan bahan tambahan selama proses formulasi produk antara atau produk akhir hendaklah sesuai dengan instruksi pembuatan atau catatan bets.

5. Bilamana menggunakan organisme dengan *biological safety level* tinggi (misal galur vaksin pandemik) untuk pembuatan atau pengujian, hendaklah tersedia pengaturan pengungkungan yang tepat. Persetujuan pengaturan hendaklah diperoleh dari otoritas nasional dan dokumen persetujuan tersedia untuk verifikasi.

B.5. PRODUK REKOMBINAN

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

2. Proses pemurnian untuk menghilangkan protein sel inang yang tidak diinginkan, asam nukleat, karbohidrat, virus dan impuritaslain hendaklah berada dalam batas yang didefinisikan dan divalidasi.

B6. PRODUK ANTIBODI MONOKLONAL

1. Antibodi monoklonal dapat dibuat dari hibridoma *murine*, hibridoma manusia atau dengan teknologi DNA rekombinan. Tindakan pengendalian yang tepat untuk sel sumber berbeda (termasuk sel feeder jika digunakan) dan bahan yang

4. The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.

5. Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.

B.5 RECOMBINANT PRODUCTS

1. Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.

2. The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.

B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS

1. Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma

digunakan untuk menyusun hibridoma / sel lestari hendaklah tersedia untuk memastikan keamanan dan mutu produk. Hendaklah diverifikasi bahwa pengawasan tersebut berada dalam batas yang disetujui. Bebas dari virus hendaklah diberikan perhatian khusus. Hendaklah dicatat bahwa data yang berasal dari produk yang dihasilkan oleh platform teknologi pembuatan yang sama dapat diterima untuk menunjukkan kesesuaian.

/ cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.

2. Kriteria yang dipantau pada akhir siklus produksi dan untuk terminasi dini siklus produksi hendaklah diverifikasi bahwa kriteria tersebut berada dalam batas yang disetujui.

2. Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.

3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab, F(ab') scFv) dan tiap modifikasi lebih lanjut (misal pelabelan radio, konjugasi, pertautan kimia) hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi.

3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab') scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.

B7. PRODUK HEWAN TRANSGENIK

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

B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. Berbagai spesies dapat digunakan untuk menghasilkan produk biologi, yang dapat diekspresikan ke dalam cairan tubuh (seperti susu) untuk pengumpulan dan pemurnian. Hewan hendaklah diidentifikasi secara jelas dan unik dan pengaturan cadangan/*backup* hendaklah tersedia bila terjadi kehilangan penanda primer.

1. A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.

2. Pengaturan kandang dan perawatan hewan hendaklah didefinisikan sedemikian rupa sehingga meminimalkan paparan hewan ke agen patogenik dan zoonosis. Tindakan yang tepat untuk melindungi dari lingkungan eksternal

2. The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be

hendaklah ditetapkan. Program pemantauan kesehatan hendaklah ditetapkan dan seluruh hasilnya didokumentasikan, tiap insiden hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap kelanjutan dari hewan dan produk bets sebelumnya hendaklah ditentukan. Hendaklah diperhatikan untuk memastikan bahwa produk terapetik yang digunakan untuk mengobati hewan tidak mengontaminasi produk.

established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.

3. Silsilah mulai dari *founder animal* hingga hewan untuk produksi hendaklah didokumentasikan. Ketika jalur transgenik berasal dari *founder animal* genetik tunggal, bahan dari jalur transgenik berbeda hendaklah dipisahkan.

3. The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.

4. Kondisi ketika produk dipanen hendaklah sesuai dengan kondisi izin edar atau persetujuan uji klinik. Jadwal dan kondisi panen ketika hewan dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur dan batas keberterimaan yang disetujui.

4. The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.

B8. PRODUK TANAMAN TRANSGENIK

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

1. Langkah-langkah tambahan yang diberikan dalam Bagian A, dapat diperlukan untuk mencegah kontaminasi terhadap bank transgenik induk dan bank transgenik kerja oleh bahan tanaman asing dan *adventitious agent* yang relevan. Stabilitas gen dalam nomor generasi yang ditetapkan hendaklah dipantau.

2. Tanaman hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan unik, adanya fitur utama tanaman, termasuk status kesehatan keseluruhan tanaman

B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCT

Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.

1. Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.

2. Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined

hendaklah diverifikasi pada interval tertentu melalui periode kultivasi untuk menjamin konsistensi hasil antar tanaman hasil panen.

intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.

3. Pengaturan keamanan untuk perlindungan tanaman hasil panen hendaklah ditetapkan, sedapat mungkin, sehingga meminimalkan paparan kontaminasi oleh agen mikrobiologis dan kontaminasi silang dengan tanaman yang tidak terkait. Hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah kontaminasi produk dari bahan-bahan seperti pestisida dan pupuk. Program pemantauan hendaklah ditetapkan dan semua hasil didokumentasikan, insiden apapun hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap keberlangsungan tanaman hasil panen dalam program produksi hendaklah ditentukan.

3. Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.

4. Kondisi di mana tanaman dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah ditetapkan. Batas keberterimaan hendaklah ditetapkan untuk bahan (misal protein inang) yang dapat mengganggu proses pemurnian. Hendaklah diverifikasi bahwa hasil berada dalam batasyang disetujui.

4. Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.

5. Kondisi lingkungan (suhu, hujan), yang dapat memengaruhi atribut mutu dan hasil protein rekombinan, mulai dari masa penanaman, sepanjang kultivasi sampai pemanenan, serta penyimpanan sementara bahan yang dipanen, hendaklah didokumentasikan.

5. Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented.

B9. PRODUK TERAPI GEN

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

B9. GENE THERAPY PRODUCTS

There are potentially 2 types of Gene Therapy products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based Gene Therapy products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable.

1. Karena sel-sel yang digunakan dalam pembuatan produk terapi gen diperoleh dari manusia (autologus atau alogenik), ada risiko potensi kontaminasi oleh

1. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained from humans (autologous or allogeneic), there is a potential risk of contamination by

adventitious agents. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi. Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian terhadap bahan awal, bahan pengawet (*cryoprotectant*), media kultur, sel dan vektor hendaklah didasarkan pada prinsip-prinsip MRM dan selaras dengan izin edar atau persetujuan uji klinik. Sel lestari yang digunakan untuk produksi vektor virus serta tindakan pengendalian dan pengujiannyahendaklah juga didasarkan pada prinsip-prinsip MRM. Sistem lot bibit virus dan bank sel hendaklah digunakan jika relevan.

adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.

2. Faktor-faktor seperti sifat materi genetik, jenis vektor (virus atau nonvirus) dan jenis sel memiliki hubungan dengan rentang impuritas potensial, *adventitious agents* dan kontaminasi silang yang hendaklah diperhitungkan sebagai bagian pengembangan strategi keseluruhan untuk meminimalkan risiko. Strategi ini hendaklah digunakan sebagai dasar untuk desain proses, fasilitas dan peralatan pembuatan dan penyimpanan, prosedur pembersihan dan dekontaminasi, pengemasan, pelabelan dan distribusi.

2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.

3. Pembuatan dan pengujian produk obat terapi gen menimbulkan isu spesifik mengenai keamanan dan mutu produk akhir dan keselamatan bagi resipien dan staf. Pendekatan berbasis risiko untuk operator, lingkungan dan keselamatan pasien serta pelaksanaan pengendalian berdasarkan *biological hazard class* hendaklah diterapkan. Tindakan pengamanan hendaklah diterapkan.

3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Safety measures should be applied.

4. Alur personel (termasuk pengawasan mutu dan staf pemeliharaan) dan alur bahan, termasuk untuk penyimpanan dan pengujian (misal bahan awal, sampel produk antara dan produk akhir serta sampel pemantauan lingkungan), hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip-prinsip MRM, jika memungkinkan menggunakan alur searah (*unidirectional*

4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between

flows). Hal ini hendaklah memperhitungkan pergerakan antara daerah yang mengandung aneka organisme hasil rekayasa genetik dan daerah yang mengandung organisme non - rekayasa genetik.

areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.

5. Metode pembersihan dan dekontaminasi khusus yang diperlukan untuk aneka organisme yang sedang ditangani hendaklah dipertimbangkan dalam mendesain fasilitas dan peralatan. Bila memungkinkan, program pemantauan lingkungan hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan organisme tertentu yang dibiakkan.

5. Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.

6. Jika vektor replikasi terbatas digunakan, hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah masuknya virus tipe liar (*wild type viruses*), yang dapat menyebabkan pembentukan vektor rekombinan yang mampu bereplikasi (*replication competent*).

6. Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.

7. Hendaklah tersedia rencana darurat untuk menangani terlepasnya organisme hidup yang tidak disengaja. Hal ini hendaklah mencakup metode dan prosedur untuk pembatasan penyebaran, perlindungan operator, pembersihan, dekontaminasi dan penggunaan kembali yang aman. Penilaian dampak pada produk langsung dan lain-lain di daerah yang terkena dampak juga hendaklah dilakukan.

7. An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.

8. Fasilitas pembuatan vektor virus hendaklah dipisahkan dari daerah lain dengan tindakan spesifik. Pengaturan untuk pemisahan hendaklah terbukti efektif. Jika memungkinkan, sistem tertutup hendaklah digunakan, penambahan pengambilan sampel dan transfer hendaklah mencegah pelepasan material virus.

8. Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.

9. Pembuatan bersamaan vektor terapi gen virus yang berbeda di area yang sama tidak dapat diterima. Produksi bersamaan vektor non-viral di area yang sama hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Prosedur peralihan antar

9. Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures

pekerjaan kampanye hendaklah dibuktikan efektif.

10. Deskripsi produksi vektor dan sel hasil rekayasa genetika hendaklah tersedia secara cukup rinci untuk menjamin ketertelusuran produk dari bahan awal (plasmid, gen yang diinginkan dan sekuens regulator *[regulatory sequences],* bank sel, dan stok vektor virus atau nonvirus) sampai produk jadi.

11. Pengiriman produk yang mengandung dan/atau terdiri dari GMO hendaklah sesuai dengan peraturan yang berlaku.

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

between campaigns should be demonstrated to be effective.

10. A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.

11. Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.

12. The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:
    a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.
    b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.
    c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).
    d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.

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

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

1. Jika tersedia, hendaklah menggunkan zat tambahan (seperti produk seluler, biomolekul, bahan biologi, perancah *[scaffolds]*, matriks dari sumber resmi (misal produk obat berlisensi atau perangkat medis yang telah melalui prosedur penilaian kesesuaian).

2. Bila perangkat, termasuk perangkat yang dibuat khusus, dimasukkan sebagai bagian dari produk :
   a) Hendaklah tersedia kesepakatan tertulis antara industri farmasi produk obat dan produsen perangkat medis, yang hendaklah memberikan informasi yang cukup pada perangkat medis untuk menghindari perubahan sifat-sifatnya selama pembuatan PTTT. Hal ini hendaklah mencakup persyaratan pengendalian perubahan yang diusulkan untuk perangkat medis.
   b) Perjanjian teknis hendaklah juga mensyaratkan adanya pertukaran informasi tentang penyimpangan dalam pembuatan perangkat medis

3. Karena sel somatik diperoleh dari manusia (autologus atau alogenik), terdapat potensi risiko kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi atau yang terkait dengan *pooling* sel *(cell pooling)*. Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian untuk sumber bahan ini hendaklah dijamin. Hewan yang jaringan dan selnya diambil hendaklah dipelihara dan diproses sesuai dengan prinsip yang ditetapkan dalam pedoman yang relevan.

B.10 HUMAN CELL BASED THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS

For genetically modified cell based products that are not classified as Gene Therapy products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.

1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).

2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:
   a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.
   b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.

3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines.

4. Perhatian hendaklah diberikan untuk persyaratan spesifik pada tiap tahap kriopreservasi *(cryopreservation)*, misal laju perubahan temperatur selama pembekuan atau pencairan. Jenis ruang penyimpanan, proses penempatan dan pengambilan hendaklah meminimalkan risiko kontaminasi silang, mempertahankan mutu produk dan memfasilitasi pengambilan yang akurat. Prosedur terdokumentasi hendaklah tersedia untuk penanganan dan penyimpanan yang aman untuk produk bertanda serologi positif.

5. Uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur atau atau bank sel tanpa antibiotik untuk memberikan bukti bahwa tidak terdapat kontaminasi bakteri dan jamur serta mempertimbangkan deteksi organisme yang membutuhkan medium kultur khusus.

6. Jika relevan, program pemantauan stabilitas hendaklah tersedia bersama dengan sampel referensi dan sampel pertinggal dalam jumlah yang cukup untuk memungkinkan pemeriksaan lebih lanjut.

4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.

5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.

6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.

GLOSARIUM ANEKS 2

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

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

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

GLOSSARY TO ANNEX 2

Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.

Adjuvant
A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.

Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP). ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products.

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

Adventitious agents: contaminating microorganisms of the cell cultureor source materials, including bacteria, fungi, mycoplasmas/spiroplasmas,mycobacteria, rickettsia, protozoa, parasites, transmissible spongiformencephalopathy (TSE) agents and viruses that have been unintentionallyintroduced into the manufacturing process of a biological product. The sourceof these contaminants may be the legacy of the cell line, or the raw materialsused in the culture medium to propagate the cells (in banking, in production orin their legacy), the environment, personnel, equipment or elsewhere.

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

Allergoids. Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.

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

Antigens. Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.

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

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

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

Antibody. Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:

Monoclonal antibodies (MAb) – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.

Polyclonal antibodies – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most ‘non-self’ molecules.

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

Area. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.

***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.

Bioburden. The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.

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.

Biological medicinal product. A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemicalbiological testing, together with the production process and its control.

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

Biosafety level (BSL). The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

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

Campaigned manufacture. The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

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

Cell bank. A collection of appropriate containers whose contents are of uniform composition and stored under defined conditions. Each container represents an aliquot of a single pool of cells.

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

Closed system. Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

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.

Contained use. An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

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

Deliberate release. The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.

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

Ex-vivo. Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.

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

Feeder cells. Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.

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

Fermenter. In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.

Gen. Urutan DNA yang mengkode satu atau lebih protein.

Gene. A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).

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

Gene transfer. A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as nonviral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed *transduced cells*.

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.

Genetically modified organism (GMO) – means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.

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

Hapten. A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a ‘carrier’ molecule.

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

Head of Quality Assurance. A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation.

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

Hybridoma. An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.

In vivo. Prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.

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

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

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

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

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

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

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

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

Lot benih. Sejumlah sel hidup atau virus yang berasal dari kultur tunggal (meski tidak harus klona), memiliki komposisi yang merata

In-vivo. Procedures conducted in living organisms.

Look-back.documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.

Master cell bank (MCB). An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.

Master virus seed (MVS) – as above, but in relation to viruses;

Master transgenic bank – as above but for transgenic plants or animals.

Monosepsis (axenic). A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.

Multi-product facility.A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.

Plasmid. A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.

Primary cell lot – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications**.**

Seed lot. A quantity of live cells or viruses which has been derived from a single culture (though not necessarily clonal), has a uniform

dan mengandung *aliquot* di dalam wadah penyimpanan yang memadaidimana seluruh produk akan diturunkan, baik secara langsung atau melalui sistem lot benih.

composition and is aliquoted into appropriate storage containers from which all future products will be derived, either directly or via a seed lot system.

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

Scaffold – a support, delivery vehicle or matrix that may provided structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.

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

Somatic cells. Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.

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 kelompoknon-BPT.

Specified pathogen free (SPF) – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.

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

Transgenic. An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.

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

Vector. An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.

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.

Viral vector. A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

Bank sel kerja (BSK). *Pool* homogen dari mikroorganisme atau sel, yang terdistribusi secara merata ke sejumlah wadahyang

Working cell bank (WCB) – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of

berasal dari BSIyang disimpan sedemikian rupa untuk memastikan stabilitas dan untuk digunakan dalam produksi.

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

Zoonosis. Penyakit hewan yang dapat menular ke manusia.

containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production.

Working virus seed (WVS) – as above but in relation to viruses, **working transgenic bank** – as above but for transgenic plants or animals.

Zoonosis. Animal diseases that can be transmitted to humans.

ANEKS 3

PEMBUATAN GAS MEDISINAL

PRINSIP

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

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

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

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

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

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

ANNEX 3

MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES

PRINCIPLE

This Annex deals with the manufacture of active substance gases and the manufacture of medicinal gases.

The delineation between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product should be clearly defined in each Marketing Authorisation dossier. Normally, the production and purification steps of the gas belong to the field of manufacture of active substances. Gases enter the pharmaceutical field from the first storage of gas intended for such use.

Manufacture of active substance gases should comply with the Basic Requirements of this Guide (Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredient), with the relevant part of this Annex, and with the other Annexes of the Guide if relevant.

Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of this Guide, with the relevant part of this Annex and with the other Annexes of the Guide if relevant.

In the exceptional cases of continuous processes where no intermediate storage of gas between the manufacture of the active substance and the manufacture of the medicinal product is possible, the whole process (from starting materials of active substance to medicinal finished product) should be considered as belonging to the pharmaceutical field. This should be clearly stated in the Marketing Authorisation dossier.

The Annex does not cover the manufacture and handling of medicinal gases in hospitals unless this is considered industrial preparation or manufacturing. However, relevant parts of this Annex may be used as a basis for

dapat digunakan sebagai basis untuk kegiatan tersebut.

Pembuatan Gas Sebagai Bahan Baku Aktif

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

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

2. Produksi gas bahan baku aktif dengan sistem proses kontinu (misalnya pemisahan udara) hendaklah dipantau mutunya secara kontinu. Hasil pemantauan hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk memungkinkan evaluasi tren.

such activities.

Manufacture of active substance gases

Active substance gases can be prepared by chemical synthesis or be obtained from natural sources followed by purification steps, if necessary (as for example in an air separation plant)

1. The processes corresponding to these two methods of manufacturing active substance gases should comply with Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredient of the Basic Requirements.
   However
   a) the requirements regarding starting materials for active substances (Annex 8) do not apply to the production of active substance gases by air separation (however, the manufacturer should ensure that the quality of ambient air is suitable for the established process and any changes in the quality of ambient air do not affect the quality of the active substance gas);
   b) the requirements regarding on-going stability studies (Annex 8), which are used to confirm storage conditions and expiry/retest dates (Annex 8), do not apply in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data; and
   c) the requirements regarding reserve/retention samples (Annex 8) do not apply to active substance gases, unless otherwise specified.

2. The production of active substance gases through a continuous process (e.g. air separation) should be continuously monitored for quality. The results of this monitoring should be kept in a manner permitting trend evaluation.

3. Selain itu
   a) transfer dan pengiriman gas bahan baku aktif dalam bentuk ruahan hendaklah memenuhi persyaratan yang sama seperti untuk gas medisinal yang disebutkan di bawah ini (Butir 19 sampai 21 dari Aneks ini);
   b) pengisian gas bahan baku aktif ke dalam tabung atau ke dalam tangki kriogenis yang mobil hendaklah memenuhi persyaratan yang sama seperti yang disebutkan di bawah ini untuk gas medisinal (butir 22 sampai 37 Aneks ini) serta Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik.

Pembuatan Gas Medisinal

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

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

PERSONALIA

5. Semua personel yang terlibat dalam pembuatan dan distribusi gas medisinal hendaklah mendapat pelatihan CPOB yang sesuai dengan jenis produk ini. Mereka hendaklah menyadari aspek penting yang kritis dan berpotensi bahaya bagi pasien yang menggunakan produk gas ini.

6. Personel subkontraktor yang kemungkinan dapat memengaruhi mutu gas medisinal (seperti personel yang melakukan perawatan tabung atau katup) hendaklah diberikan pelatihan yang tepat.

3. In addition
   a) transfers and deliveries of active substance gases in bulk should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 19 to 21 of this Annex);

   b) filling of active substance gases into cylinders or into mobile cryogenic vessels should comply with the same requirements as those mentioned below for the medicinal gases (sections 22 to 37 of this Annex) as well as Annex 8 Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredient.

Manufacture of Medicinal Gases

Manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, risks of contamination (or cross contamination with other gases) may arise, in particular because of the reuse of containers.

4. Requirements applying to cylinders should also apply to cylinders bundles (except storage and transportation under cover).

PERSONNEL

5. All personnel involved in the manufacture and distribution of medicinal gases should receive an appropriate GMP training applying to this type of products. They should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from these products.

6. Personnel of subcontractors that could influence the quality of medicinal gases (such as personnel in charge of maintenance of cylinders or valves) should be appropriately trained.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

Bangunan-Fasilitas

7. Tabung dan tangki kriogenis mobil hendaklah diperiksa, disiapkan, diisi, dan disimpan di area terpisah dari gas nonmedisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung/ tangki kriogenis mobil di area yang sama. Namun, pemeriksaan, persiapan, pengisian dan penyimpanan gas lain di area yang sama diperbolehkan, asalkan memenuhi spesifikasi gas medisinal dan pembuatannya dilakukan sesuai dengan CPOB.

8. Pada bangunan-fasilitas hendaklah disediakan ruangan yang memadai untuk proses pembuatan, pengujian dan penyimpanan demi pencegahan risiko kecampurbauran. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain untuk memungkinkan:
   - Area yang ditandai untuk gas yang berbeda; dan
   - penandaan yang jelas serta pemisahan tabung /tangki kriogenis mobil dari berbagai tahap proses (misalnya: “menunggu pengecekan”, “menunggu pengisian”, “karantina”, “diluluskan”, “ditolak”, “siap kirim”).

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

9. Tabung/tangki kriogenik milik sendiri yang kosong setelah pasca-penyortiran dan pasca-pemeliharaan dan tangki kriogenik milik sendiri yang berisi hendaklah disimpan di bawah penutup, terlindung dari kondisi cuaca yang buruk. Tabung/tangki kriogenik mobil yang terisi hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk memastikan akan dikirim dalam kondisi bersih, cocok dengan lingkungan tempat mereka akan digunakan.

PREMISES AND EQUIPMENT

Premises

7. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be checked, prepared, filled and stored in a separate area from non-medicinal gases, and there should be no exchange of cylinders/mobile cryogenic vessels between these areas. However, it could be accepted to check, prepare, fill and store other gases in the same areas, provided they comply with the specifications of medicinal gases and that the manufacturing operations are performed according to GMP standards.

8. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be designated to provide:
   - separate marked areas for different gases;
   - clear identification and segregation of cylinders/mobile cryogenic vessels at various stages of processing (e.g. “waiting checking”, "awaiting filling", "quarantine", "certified", “rejected“, “prepared deliveries”).

The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation. Marked-out floor areas, partitions, barriers, signs, labels or other appropriate means could be used.

9. Empty cylinders/home cryogenic vessels after sorting or maintenance, and filled cylinders/home cryogenic vessels should be stored under cover, protected from adverse weather conditions. Filled cylinders/mobile cryogenic vessels should be stored in a manner that ensures that they will be delivered in a clean state, compatible with the environment in which they will be used.

10. Hendaklah tersedia kondisi penyimpanan khusus sebagaimana dipersyaratkan Izin Edar (misal untuk campuran gas yang dapat mengalami pemisahan fasa keadaan cuaca beku).

10. Specific storage conditions should be provided as required by the Marketing Authorisation (e.g. for gas mixtures where phase separation occurs on freezing).

Peralatan

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

Equipment

All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate

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

11. Equipment should be designed to ensure the correct gas is filled into the correct container. There should normally be no cross connections between pipelines carrying different gases. If cross connections are needed (e.g. filling equipment of mixtures), qualification should ensure that there is no risk of cross contamination between the different gases. In addition, the manifolds should be equipped with specific connections. These connections may be subject to international or national standards. The use of connections meeting different standards at the same filling site should be carefully controlled, as well as the use of adaptors needed in some situations to bypass the specific fill connection systems.

12. Tangki dan truk tangki hendaklah digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal dapat disimpan atau diangkut dalam tangki/ truk tangki yang sama yang digunakan sebagai wadah sementara, seperti diberlakukan terhadap gas nonmedisinal, dengan syarat bahwa mutunya sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB dipertahankan. Pada kasus seperti ini manajemen risiko mutu hendaklah diselenggarakan dan didokumentasikan.

12. Tanks and tankers should be dedicated to a single and defined quality of gas. However, medicinal gases may be stored or transported in the same tanks, other containers used for intermediate storage, or tankers, as the same nonmedicinal gas, provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas and that GMP standards are maintained. In such cases, quality risk management should be performed and documented.

13. Sistem pemasok gas yang umum bagi *manifold* gas medisinal dan nonmedisinal dapat diterima hanya bila ada metode yang tervalidasi untuk

13. A common system supplying gas to medicinal and non-medicinal gas manifolds is only acceptable if there is a validated method to prevent backflow

mencegah arus balik dari aliran gas nonmedisinal ke aliran gas medisinal.

from the non-medicinal gas line to the medicinal gas line.

14. *Manifold* pengisian hendaklah didedikasikan untuk satu gas medisinal tunggal atau satu campuran tertentu gas medisinal. Dalam kasus pengecualian, pengisian gas yang akan digunakan untuk tujuan pengobatan lain dengan manifold yang didedikasikan untuk gas medisinal dapat diterima apabila dijustifikasi dan dilakukan di bawah pengendalian. Pada kasus ini, mutu gas nonmedisinal hendaklah minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB hendaklah dipertahankan. Proses pengisian hendaklah dilaksanakan secara kampanye.

14. Filling manifolds should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. In exceptional cases, filling gases used for other medical purposes on manifolds dedicated to medicinal gases may be acceptable if justified and performed under control. In these cases, the quality of the non-medicinal gas should be at least equal to the required quality of the medicinal gas and GMP standards should be maintained. Filling should then be carried out by campaigns.

15. Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan (termasuk pembersihan dan pembilasan) peralatan tidak boleh berakibat buruk pada mutu gas medisinal. Terutama prosedur hendaklah menjelaskan tindakan yang harus dilakukan pascaperbaikan dan pascaperawatan setelah kegiatan perbaikan perawatan yang mengakibatkan pelanggaran terhadap keutuhan sistem.
Secara khusus hendaklah dibuktikan bahwa peralatan bebas dari kontaminasi yang dapat memengaruhi mutu produk jadi sebelum pelulusan produk digunakan. Catatan hendaklah disimpan.

15. Repair and maintenance operations (including cleaning and purging) of equipment, should not adversely affect the quality of the medicinal gases. In particular, procedures should describe the measures to be taken after repair and maintenance operations involving breaches of the system's integrity.
Specifically it should be demonstrated that the equipment is free from any contamination that may adversely affect the quality of the finished product before releasing it for use. Records should be maintained.

16. Hendaklah tersedia prosedur yang menjelaskan tindakan yang harus diambil apabila truk tangki kembali ke pelayanan gas medisinal (setelah mengangkut gas nonmedisinal dalam kondisi yang disebutkan pada butir 12, atau setelah kegiatan perawatan). Hal ini hendaklah mencakup pengujian analitis.

16. A procedure should describe the measures to be taken when a tanker is back into medicinal gas service (after transporting non-medicinal gas in the conditions mentioned in section 12, or after a maintenance operation). This should include analytical testing.

DOKUMENTASI

DOCUMENTATION

17. Data yang dicatat untuk tiap bets tabung / tangki kriogenik mobil hendaklah menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari

17. Data included in the records for each batch of cylinders / mobile cryogenic vessels should ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations.

kegiatan pengisian yang relevan. Bila perlu, hal berikut hendaklah dicatat:

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

18. Catatan hendaklah disimpan untuk setiap bets gas yang dikirim ke tangki rumah sakit. Catatan ini hendaklah, bila perlu, mencakup hal berikut (hal yang dicatat dapat bervariasi, tergantung pada

As appropriate, the following should be entered:

a) the name of the product;
b) batch number;
c) the date and the time of the filling operations;
d) identification of the person(s) carrying out each significant step (e.g. line clearance, receipt, preparation before filling, filling etc.);
e) batch(es) reference(s) for the gas(es) used for the filling operation as referred to in section 22, including status;
f) equipment used (e.g. filling manifold);
g) quantity of cylinders/mobile cryogenic vessels before filling, including individual identification references and water capacity(ies);
h) pre-filling operations performed (see section 30);
i) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;
j) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;
k) a sample of the batch label;
l) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);
m) quantity of rejected cylinders/mobile cryogenic vessels, with individual identification references and reasons for rejections;
n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and
o) release statement by the Head of Quality Assurance, date and signature.

18. Records should be maintained for each batch of gas intended to be delivered into hospital tanks. These records should, as appropriate, include the following (items to be recorded may vary

peraturan Badan POM):
a) nama produk;
b) nomor bets;
c) referensi identifikasi untuk tangki (truk tangki) yang telah diisi dan diluluskan;
d) tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
e) identifikasi personel yang melakukan pengisian tangki (truk tangki);

f) referensi tangki pemasok dan, bila perlu, sumber gas;

g) rincian yang relevan mengenai operasi pengisian;
h) spesifikasi produk jadi dan hasil pengujian mutu (termasuk referensi status kalibrasi alat uji);

i) catatan rinci dari setiap masalah atau tiap kejadian yang tidak biasa dan otorisasi ditandatangani untuk tiap penyimpangan dari instruksi pengisian; dan
j) pernyataan pelulusan dari Kepala Pemastian Mutu, tanggal, dan tanda tangan.

PRODUKSI

Transfer dan pengiriman gas kriogenik dan gas cair

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

20. Selang transfer yang digunakan untuk mengisi tangki dan truk tangki hendaklah dilengkapi dengan sambungan khusus untuk tiap jenis produk. Penggunaan adaptor yang memungkinkan untuk

depending on Badan POM):
a) name of the product;
b) batch number;
c) identification reference for the tank (tanker) in which the batch is certified;
d) date and time of the filling operation;

e) identification of the person(s) carrying out the filling of the tank (tanker);
f) reference to the supplying tanker (tank), reference to the source gas as applicable;
g) relevant details concerning the filling operation;
h) specification of the finished product and results of quality control tests (including reference to the calibration status of the test equipment);
i) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and

j) release statement by the Head of Quality Assurance, date and signature.

PRODUCTION

Transfers and deliveries of cryogenic and liquefied gas

19. The transfers of cryogenic or liquefied gases from primary storage, including controls before transfers, should be in accordance with validated procedures designed to avoid any contamination. Transfer lines should be equipped with non-return valves or other suitable alternatives. Flexible connections, and coupling hoses and connectors should be flushed with the relevant gas before use.

20. Transfer hoses used to fill tanks and tankers should be equipped with product-specific connections. The use of adaptors allowing the connection of tanks and tankers not dedicated to the

disambung dengan tangki dan truk tangki tidak dikhususkan untuk gas yang sama hendaklah dikendalikan dengan tepat.

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

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

Pengisian dan pelabelan tabung dan tangki kriogenik mobil

22. Sebelum pengisian ke dalam tabung dan tangki kriogenik mobil, suatu bets gas hendaklah ditentukan, dikendalikan sesuai spesifikasi dan disetujui untuk diisikan.

23. Dalam kasus proses kontinu seperti yang disebutkan dalam 'Prinsip', hendaklah dilakukan pengawasan selama-proses yang sesuai untuk memastikan bahwa gas memenuhi spesifikasi.

24. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup hendaklah sesuai dengan spesifikasi teknis dan persyaratan Izin Edar yang relevan. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup tersebut hendaklah didedikasikan untuk satu gas medisinal atau campuran gas medisinal. Tabung hendaklah diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan. Tabung tesebut hendaknya dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum dengan mekanisme satu arah untuk mendapatkan perlindungan yang memadai terhadap kontaminasi.

same gases should be adequately controlled.

21. Deliveries of gas may be added to tanks containing the same quality of gas provided that a sample is tested to ensure that the quality of the delivered gas is acceptable. This sample may be taken from the gas to be delivered or from the receiving tank after delivery.

Note: See specific arrangements in section 42 for filling of tanks retained by customers at the customer's premises.

Filling and labelling of cylinders and mobile cryogenic vessels

22. Before filling cylinders and mobile cryogenic vessels, a batch (batches) of gas(es) should be determined, controlled according to specifications and approved for filling.

23. In the case of continuous processes as those mentioned in 'Principle', there should be adequate in-process controls to ensure that the gas complies with specifications.

24. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should conform to appropriate technical specifications and any relevant requirements of the Marketing Authorisation. They should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases. Cylinders should be colour-coded according to relevant standards. They should preferably be fitted with minimum pressure retention valves with non-return mechanism in order to get adequate protection against contamination.

25. Tabung, tangki kriogenis mobil dan katup hendaklah diperiksa sebelum digunakan pertama kali dalam proses produksi dan hendaklah dirawat dengan benar. Bila perangkat medis telah menjalani prosedur penilaian kesesuaian, perawatan hendaklah mengikuti petunjuk pembuat perangkat medis.

26. Pemeriksaan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu dan keamanan produk gas medisinal. Air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatik yang dilakukan pada tabung hendaklah setidaknya memenuhi persyaratan mutu air minum.

27. Sebagai bagian dari pemeriksaan dan perawatan, terhadap tabung hendaklah dilakukan pemeriksaan visual secara internal sebelum katup ditautkan, untuk memastikan tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan lain. Hal tersebut hendaklah dilakukan jika:
    - tabung masih baru dan baru pertama kali digunakan dalam pelayanan gas medisinal;
    - setelah menjalani uji tekanan hidrostatik atau yang setara di mana katup dilepaskan;
    - setiap penggantian katup.

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

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

25. Cylinders, mobile cryogenic vessels and valves should be checked before first use in production, and should be properly maintained. Where medical devices have gone through a conformity assessment procedure, the maintenance should address the medical device manufacturer's instructions.

26. Checks and maintenance operations should not affect the quality and the safety of the medicinal product. The water used for the hydrostatic pressure testing carried out on cylinders should be at least of drinking quality.

27. As part of the checks and maintenance operations, cylinders should be subject to an internal visual inspection before fitting the valve, to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. This should be done:
    - when they are new and initially put into medicinal gas service;
    - following any hydrostatic statutory pressure test or equivalent test where the valve is removed;
    - whenever the valve is replaced

    After fitting, the valve should be kept closed to prevent any contamination from entering the cylinder. If there is any doubt about the internal condition of the cylinder, the valve should be removed and the cylinder internally inspected to ensure it has not been contaminated.

28. Maintenance and repair operations of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves are the responsibility of the manufacturer of the medicinal product. If subcontracted, they should only be carried out by approved subcontractors, and contracts including technical agreements should be established. Subcontractors should be audited to ensure that appropriate standards are maintained.

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

30. Sebelum pengisian hendaklah dilakukan pemeriksaan yang mencakup:
    a) untuk tabung baru, pemeriksaan dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan, untuk memastikan masih ada tekanan positif sisa di setiap tabung;
        - apabila tabung dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tanda yang menunjukkan ada tekanan positif sisa, kelaikan fungsi katup hendaklah diperiksa dan jika katup menunjukkan tidak berfungsi dengan baik, hendaklah tabung disingkirkan untuk diperbaiki;
        - apabila tabung tidak dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tekanan positif sisa minimum, tabung hendaklah dipisahkan untuk diambil tindakan tambahan demi pemastikan bahwa tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan lain; tindakan tambahan tersebut dapat berupa inspeksi visual secara internal yang dilanjutkan dengan pembersihan sesuai metode yang tervalidasi;
    b) pemastian bahwa semua label bets sebelumnya telah dilepas;
    c) bahwa label produk yang rusak telah dilepas dan diganti;
    d) visual bagian luar tiap tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup terhadap penyok, noda bakar bekas las, debris, kerusakan lain, dan kontaminan oli atau pelumas; pembersihan hendaklah dilakukan jika perlu;
    e) sambungan katup tiap tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup keluar ini adalah tipe yang tepat digunakan untuk gas medisinal yang akan diisikan;

29. There should be a system in place to ensure traceability of cylinders, mobile cryogenic vessels and valves.

30. Checks to be performed before filling should include:
    a) in the case of cylinders, a check, carried out according to defined procedure, to ensure there is a positive residual pressure in each cylinder;
        - if the cylinder is fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no signal indicating there is a positive residual pressure, the correct functioning of the valve should be checked, and if the valve is shown not to function properly the cylinder should be sent to maintenance;
        - if the cylinder is not fitted with a minimum pressure retention valve, when there is no positive residual pressure the cylinder should be put aside for additional measures, to make sure it is not contaminated with water or other contaminants; additional measures could consist of internal visual inspection followed by cleaning using a validated method;
    b) a check to ensure that all previous batch labels have been removed;
    c) a check that any damaged product labels have been removed and replaced;
    d) a visual external inspection of each cylinder, mobile cryogenic vessel and valve for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cleaning should be done if necessary;
    e) a check of each cylinder or mobile cryogenic vessel outlet connection to determine that it is the proper type for the particular gas involved;

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 bets hendaklah ditetapkan untuk kegiatan pengisian.

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

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

33. Tangki kriogenis mobil yang telah dikembalikan untuk diisi ulang hendaklah disiapkan dengan hati-hati untuk meminimalkan risiko kontaminasi, sesuai dengan prosedur yang ditetapkan dalam dokumen Izin Edar. Terutama, tangki mobil tanpa tekanan positif sisa hendaklah disiapkan dengan menggunakan metode yang telah divalidasi.

34. Hendaklah dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa setiap tabung kriogenis/kriogenis mobil telah diisi dengan benar.

f) a check of the date of the next test to be performed on the valve (in the case of valves that need to be periodically tested);

g) a check of the cylinders or mobile cryogenic vessels to ensure that any tests required by national or international regulations (e.g. hydrostatic pressure test or equivalent for cylinders) have been conducted and still is valid; and

h) a check to determine that each container is colour-coded as specified in the Marketing Authorisation (colour-coding of the relevant national /international standards).

31. A batch should be defined for filling operations.

32. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise risks for contamination in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. These procedures, which should include evacuation and/or purging operations, should be validated.

Note: For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar at 15°C (and equivalent for other filling pressures).

33. Mobile cryogenic vessels that have been returned for refilling should be prepared with care in order to minimise the risks of contamination, in line with the procedures defined in the Marketing Authorisation. In particular, mobile vessels with no residual pressure should be prepared using a validated method.

34. There should be appropriate checks to ensure that each cylinder/mobile cryogenic vessel has been properly filled.

35. Setiap tabung yang terisi hendaklah diuji kebocoran menggunakan metode yang sesuai, sebelum memasang segel pengaman *(tamper-evident seals)* (lihat Butir 36). Metode pengujian tidak boleh menimbulkan kontaminan terhadap katup pengeluaran dan jika perlu, uji ini hendaklah dilakukan setiap kali setelah tiap pengambilan sampel untuk pemeriksaan mutu.

35. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper-evident seal or device (see Section 36). The test method should not introduce any contaminant into the valve outlet and, if applicable, should be performed after any quality sample is taken.

36. Setelah pengisian, katup tabung hendaklah diberi penutup untuk melindungi katup pengeluaran dari kontaminan. Tabung dan tangki kriogenis mobil hendaklah dilengkapi dengan segel pengaman *(tamper-evident seals)*.

36. After filling, cylinders valves should be fitted with covers to protect the outlets from contamination. Cylinders and mobile cryogenic vessels should be fitted with tamper-evident seals or devices.

37. Setiap tabung atau tangki kriogenis mobil hendaklah diberi label. Nomor bets dan tanggal kedaluwarsa dapat dicantumkan pada label terpisah.

37. Each cylinder or mobile cryogenic vessel should be labelled. The batch number and the expiry date may be on a separate label.

38. Dalam kasus gas medisinal yang diproduksi dengan mencampur dua atau lebih gas berbeda (dicampur secara *in-line* sebelum pengisian atau langsung ke tabung), proses pencampuran hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa gas dicampur dengan benar pada setiap tabung dan campuran adalah homogen.

38. In the case of medicinal gases produced by mixing two or more different gases (in-line before filling or directly into the cylinders), the mixing process should be validated to ensure that the gases are properly mixed in every cylinder and that the mixture is homogeneous.

PENGAWASAN MUTU

QUALITY CONTROL

39. Setiap bets gas medisinal (tabung, tangki kriogenis mobil, tangki rumah sakit) hendaklah diuji sesuai dengan persyaratan Izin Edar dan disertifikasi.

39. Each of medicinal gas (cylinders, mobile cryogenic vessels, hospital tanks) should be tested in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and certified.

40. Kecuali ada ketentuan yang berbeda dari dokumen Izin Edar, pola pengambilan dan analisis sampel yang akan dilakukan hendaklah sesuai, untuk tabung dengan ketentuan berikut:
    a) Untuk satu jenis gas medisinal akan diisikan melalui manifold tabung-ganda, setidaknya satu tabung produk dari satu siklus pengisian manifold hendaklah diuji terhadap

40. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, the sampling plan and the analysis to be performed should comply, in the case of cylinders with the following requirements.
    a) In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, the gas from at least one cylinder from each manifold filling cycle should be tested for identity and

identitas dan kadar tiap kali penggantian tabung dari manifold.

b) Dalam hal satu jenis gas medisinal diisi ke dalam tabung serentak dalam satu waktu, paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian berkesinambungan, hendaklah diuji terhadap identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian berkesinambungan adalah satu giliran (*shift*) produksi dengan petugas, peralatan dan satu bets gas ruahan.

c) Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan manifold yang sama, gas dari setiap tabung hendaklah diuji kadar dan identitasnya daritiap komponen gas. Jika ada eksipien, pengujian identitas dapat dilakukan pada satu tabung setiap siklus pengisian manifold (atau setiap siklus pengisian berkesinambungan jika tabung diisi serentak). Pengujian dapat dilakukan terhadap jumlah tabung yang lebih sedikit apabila menggunakan sistem pengisian otomatis yang tervalidasi.

d) Campuran gas hendaklah mengikuti prinsip yang diberlakukan terhadap gas tunggal apabila dilakukan pengujian berjajar-berkesinambungan (*continuous in-line testing*) terhadap campuran gas yang akan diisikan.

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

Pengujian kadar air hendaklah dilakukan kecuali jika dapat dijustifikasi.

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

41. Kecuali ada ketentuan yang berbeda yang dipersyaratkan pada Izin Edar,

assay each time the cylinders are changed on the manifold.

b) In the case of a single medicinal gas filled put into cylinders one at a time, the gas from at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of gas to be filled.

c) In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more gases in a cylinder from the same manifold, the gas from every cylinder should be tested for assay and identity of each component gas. For excipients, if any, testing on identity could be performed on one cylinder per manifold filling cycle (or per uninterrupted filling cycle in case of cylinders filled one at a time). Fewer cylinders may be tested in case of validated automated filling system.

d) Premixed gases should follow the same principles as single gases when continuous in-line testing of the mixture to be filled is performed.

Premixed gases should follow the same principle as medicinal gases produced by mixing gases in the cylinders when there is no continuous inline testing of the mixture to be filled.

Testing for water content should be performed unless otherwise justified.

Other sampling and testing procedures that provide at least equivalent level of quality assurance may be justified.

41. Unless different provisions are required in the Marketing Authorisation, final

pengujian akhir isi tangki kriogenis mobil hendaklah mencakup pengujian kadar dan identitas dari tiap tangki. Pengujian tiap bets hendaklah dilakukan jika telah dibuktikan bahwa atribut kritis dari gas sisa di tiap tangki sebelum pengisian kembali tetap terjaga.

42. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan (tangki rumah sakit atau tangki kriogenis rumah) akan diisi kembali di tempat dengan menggunakan tangki terdedikasi, tidak perlu diambil sampelnya setelah pengisian, dengan syarat sertifikat analisis isi truk tangki disertakan pada saat pengiriman. Namun, hendaklah dibuktikan bahwa spesifikasi gas di dalam tangki terjaga selama pengisian kembali berikut.

43. Sampel pembanding dan pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain.

44. Studi stabilitas pascapemasaran tidak diperlukan dalam kasus studi stabilitas awal telah diganti dengan data bibliografi.

PENGIRIMAN GAS KEMASAN

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

GLOSARIUM

Gas bahan baku aktif
Setiap gas yang dimaksudkan sebagai zat aktif untuk produk obat.

Pemisahan udara
Pemisahan udara atmosfir menjadi gas penyusunnya menggunakan distilasi

testing on mobile cryogenic vessels should include a test for assay and identity on each vessel. Testing by batches should only be carried out if it has been demonstrated that the critical attributes of the gas remaining in each vessel before refilling have been maintained.

42. Cryogenic vessels retained by customers (hospital tanks or home cryogenic vessels), which are refilled in place from dedicated tankers do not need to be sampled after filling, provided that a certificate of analysis on the contents of the tanker accompanies the delivery. However, it should be demonstrated that the specification of the gas in the vessels is maintained over the successive refillings.

43. Reference and retention samples are not required, unless otherwise specified.

44. On-going stability studies are not required in case initial stability studies have been replaced by bibliographic data.

TRANSPORTATION OF PACKAGED GASES

45. Filled gas cylinders and home cryogenic vessels should be protected during transportation so that, in particular, they are delivered to customers in a clean state compatible with the environment in which they will be used.

GLOSSARY

Active substance gas
Any gas intended to be an active substance for a medicinal product.

Air separation
Separation of atmospheric air into its constituent gases using fractional distillation at

fraksional pada suhu kriogenis.

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

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

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

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

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

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

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

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

Uji tekanan hidrostatik
Uji dilakukan sesuai peraturan nasional atau internasional untuk memastikan tekanan wadah gas mampu menahan tekanan hingga

cryogenic temperatures.

Compressed gas
Gas which, when packaged under pressure is entirely gaseous at all temperatures above – 50 ºC.

Container
A container is a cryogenic vessel, (tank, tanker or other type of mobile cryogenic vessel), a cylinder, a cylinder bundle or any other package that is in direct contact with the gas.

Cryogenic gas
Gas which liquefies at 1.013 bar at temperatures below – 150 °C.

Cylinder
Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.

Cylinder bundle
An assembly of cylinders, which are fastened together interconnected by a manifold, transported and used as a unit.

Evacuate
To remove the residual gas from a container / system to a pressure less than 1.013 bar using a vacuum system.

Gas
Any substance that is completely gaseous at 1.013 bar and + 20 ºC or has a vapour pressure exceeding 3 bar at 50 ºC.

Home cryogenic vessel
Mobile cryogenic vessel designed to hold liquid oxygen and dispense gaseous oxygen at patients' home.

Hydrostatic pressure test
Test performed as required by national or international regulations in order to ensure that pressure containers are able to withstand

tekanan wadah yang didesain.

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

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

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

Gas medisinal
Semua gas atau campuran gas yang diklasifikasikan sebagai produk medisinal.

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

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

Katup satu-arah
Katup yang menjaga aliran hanya satu arah.

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

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

pressures up to the container's design pressure.

Liquefied gas
A gas which, when packaged for transport, is partially liquid (or solid) at a temperature above – 50 °C.

Manifold
Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be emptied and filled at the same time.

Maximum theoretical residual impurity
Gaseous impurity coming from a possible backflow that remains after the cylinder pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical residual impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.

Medicinal gas
Any gas or mixture of gases classified as a medicinal product.

Minimum pressure retention valve
A cylinder valve, which maintains a positive pressure above atmospheric pressure in a gas cylinder after use, in order to prevent internal contamination of the cylinder.

Mobile cryogenic vessel
Mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state.
In the Annex, this term does not include the tankers.

Non-return valve
Valve which permits flow in one direction only.

Purge
To remove the residual gas from a container / system by first pressurising and then venting the gas used for purging to 1.013 bar.

Tank
Static thermally insulated container designed for the storage of liquefied or cryogenic gas. They are also called "Fixed cryogenic vessels".

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

Katup
Perangkat untuk membuka dan menutup.

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

Tanker
In the context of the Annex, thermally insulated container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

Valve
Device for opening and closing containers.

Vent
To remove the residual gas from a container / system down to 1.013 bar, by opening the container / system to atmosphere.

ANEKS 4

PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BERTEKANAN (AEROSOL)

PRINSIP

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

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

a) proses pengisian-ganda (pengisian dengan tekanan). Untuk produksi bentuk ini, bahan berkhasiat disuspensikan dalam propelan bertitik didih tinggi, kemudian diisikan ke dalam wadah, ditutup dengan katup, kemudian melalui katup diisikan propelan lain yang bertitik didih rendah. Suspensi bahan berkhasiat dalam propelan dijaga pada suhu rendah untuk mengurangi kehilangan akibat penguapan; dan

b) proses pengisian–tunggal (pengisian dingin). Bahan berkhasiat disuspensikan dalam suatu campuran propelan, kemudian dijaga pada tekanan tinggi atau pada suhu rendah atau kedua-duanya. Suspensi ini kemudian diisikan langsung ke dalam wadah dengan satu kali pengisian.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

1. Pembuatan dan pengisian hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan sistem tertutup.

2. Jika produk atau komponen yang bersih terpapar udara, maka udara yang masuk ke dalam ruangan hendaklah

ANNEX 4

MANUFACTURE OF PRESSURIZED METERED DOSE INHALER (AEROSOL)

PRINCIPLE

The manufacture of pressurized metered dose inhaler (aerosol) requires special consideration because of the particular nature of this form of product. It should be done under conditions which minimize microbial and particulate contamination and controlled room condition (e.g. low temperature and low humidity).

There are presently two common manufacturing and filling methods as follow:

a) two-shot filling process (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is put into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss; and

b) one-shot filling process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure or at a low temperature, or both. The suspension is then filled directly into the container in one shot.

PREMISES AND EQUIPMENT

1. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.

2. Where products or clean components are exposed, the area should be fed with filtered air, should comply with the

disaring serta memenuhi persyaratan kelas kebersihan D dan jalan masuk ke ruangan hendaklah melalui ruang penyangga.

3. Suhu dan kelembaban ruang pembuatan dan pengisian hendaklah dikendalikan sedemikian rupa untuk mencegah kondensasi dan penguapan propelan.

4. Jika berat jenis propelan yang digunakan lebih besar dari udara, hendaklah disediakan penghisap udara di dekat lantai.

5. Hendaklah berhati-hati jika menggunakan propelan yang mudah terbakar. Untuk mencegah ledakan api, hendaklah tersedia ruangan dan peralatan yang tahan ledakan.

PRODUKSI DAN PENGAWASAN MUTU

6. Katup aerosol terukur merupakan suatu konstruksi yang lebih kompleks dibandingkan dengan kebanyakan komponen farmasi lain. Spesifikasi, pengambilan sampel dan pengujian hendaklah disesuaikan dengan keadaan ini. Oleh karena itu sangatlah penting dilakukan audit sistem pemastian mutu terhadap produsen katup.

7. Katup aerosol berperan penting untuk mendapatkan bentuk aerosol dan dosis yang tepat oleh karena itu hendaklah divalidasi.

8. Wadah dan katup hendaklah dibersihkan untuk memastikan tidak ada sisa kontaminan seperti bahan pembantu operasional (misal: pelumas) atau cemaran mikroba.

9. Wadah dan katup yang telah dibersihkan hendaklah selalu disimpan di dalam wadah yang bersih dan tertutup dan selalu dicegah terhadap kontaminasi selama penanganan selanjutnya. Wadah hendaklah

requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.

3. Temperature and humidity of manufacturing and filling room should be controlled in such a way to prevent condensation and propellant evaporation.

4. When density of propellant used is heavier than air, floor suction should be provided.

5. Care should be taken when using inflammable propellant to avoid fire explosion, therefore explosion proof room condition and equipment should be provided.

PRODUCTION AND QUALITY CONTROL

6. Metering valves for aerosol are a more complex engineering than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the manufacturer is of particular importance.

7. Aerosol valves are of importance in delivering the correct form and dosage, therefore they should be validated.

8. Containers and valves should be cleaned to ensure the absence of contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbial contaminants.

9. The cleaned containers and valves should be kept in clean, closed containers and precautions should be taken to prevent contamination during subsequent handling. Containers should be provided to the filling line in a

disediakan di jalur pengisian dalam keadaan bersih atau dibersihkan di tempat (*on-line*) segera sebelum dilakukan proses pengisian.

clean condition or cleaned on line immediately before filling.

10. Seluruh propelan (bentuk cair atau gas) hendaklah disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar dari 0,2 mikron.

10. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron.

11. Hendaklah dijaga agar suspensi selalu homogen sejak dari awal hingga selesai proses pengisian.

11. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.

12. Untuk mencegah kebasahan masuk ke dalam produk, ujung saluran pengisian hendaklah selalu dibilas (*purged*) dengan gas nitrogen kering atau udara kering atau tindakan lain.

12. In order to prevent the introduction of moisture into the product, the filling station should be continuously purged with dry nitrogen or dry air or other measures instead.

13. Tangki dan alat lain hendaklah dibersihkan sesuai prosedur pembersihan yang telah divalidasi untuk memastikan bebas dari kontaminan.

13. Vessel and apparatus should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants.

14. Hanya tangki serta alat yang bersih dan kering saja yang boleh digunakan.

14. Only clean and dry vessel and apparatus should be used.

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.

15. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100 % weight checking at each stage is often desirable.

16. Tiap wadah terisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran.

16. Each filled container should be checked against any leakage.

17. Uji kebocoran hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah cemaran mikroba atau sisa kelembaban.

17. This leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.

18. Uji fungsi katup hendaklah dilakukan terhadap tiap wadah terisi setelah disimpan dalam waktu tertentu.

18. A valve function test should be performed on each filled container after sufficient time of storage.

ANEKS 5

PEMBUATAN PRODUK DARI DARAH ATAU PLASMA MANUSIA

PRINSIP

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

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

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

Tindakan yang diperlukan hendaklah diambil untuk menghindarkan penularan penyakit infeksi dan persyaratan farmakope (monografi) yang relevan mengenai plasma untuk fraksinasi dan produk jadi yang diperoleh dari darah atau plasma manusia hendaklah diberlakukan. Tindakan ini

ANNEX 5

MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA

PRINCIPLE

For biological medicinal products derived from human blood or human plasma (blood products), starting materials include the source materials such as cells or fluids including blood or plasma. Medicinal products derived from human blood or plasma have certain special features arising from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including virus removal and inactivation.

The general chapters of the GMP Guidelines apply to blood products, unless otherwise stated. Some of the Annexes may also apply, e.g. Manufacture of Sterile Medicinal Products, the Use of Ionizing Radiation in the Manufacture of Medicinal Products, Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use and Computerized Systems.

Since the quality of the final products is affected by all the steps in their manufacture, including the collection of blood or plasma, all operations should therefore be done in accordance with an appropriate system of Quality Assurance and current Good Manufacturing Practices.

Necessary measures shall be taken to prevent the transmission of infectious diseases and the relevant pharmacopoeial requirements (monographs) regarding plasma for fractionation and medicinal products derived from human blood or plasma shall be applicable. These measures shall also

hendaklah juga meliputi pedoman lain dan pedoman *World Health Organization* (*WHO*) yang relevan.

comprise other relevant guidelines and the World Health Organisation.

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.

The provisions of this Annex apply to medicinal products derived from human blood and plasma. They do not cover blood components used in transfusion medicine. However many of these provisions may be applicable to such components and competent authorities may require compliance with them.

MANAJEMEN MUTU

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

2. Seluruh persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi.

QUALITY MANAGEMENT

1. Quality Assurance should cover all stages leading to the finished product, from collection (including donor selection, blood bags, anticoagulant solutions and test kits) to storage, transport, processing, quality control and delivery of the finished product, all in accordance with the texts referred to under Principle at the beginning of this Annex.

2. All other requirements should conform to Chapter 1 Pharmaceutical Quality System.

PERSONALIA DAN PELATIHAN

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

4. Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personel kunci hendaklah tergambar pada bagan organisasi.

5. Nama dan uraian tugas personel kunci hendaklah didokumentasi.

PERSONNEL AND TRAINING

3. The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of product relies upon people. For this reason there should be competent personnel to carry out all tasks in accordance with documented procedures.

4. Areas of responsibility and lines of authority of key personnel should be identifiable on an organizational chart.

5. The names and job descriptions of key personnel should be documented.

6. Personel hendaklah menunjukan kompetensinya dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.

7. Personel kunci hendaklah mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawab. Hendaklah personel yang sesuai mewakili personel kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.

8. Tidak boleh ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personel tidak boleh mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.

9. Personel kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi produksi, pemastian mutu dan pengawasan mutu, hendaklah memiliki kompetensi yang diperlukan untuk menjamin bahwa produk darah yang dihasilkan memenuhi standar dan spesifikasi yang dipersyaratkan secara konsisten.

10. Pelatihan dan program pengembangan personel hendaklah dikembangkan sesuai kebutuhan yang diidentifikasi. Program ini hendaklah didokumentasi dan meliputi pelatihan berlanjut dan pelatihan penyegaran.

11. Hendaklah tersedia mekanisme formal untuk menentukan kompetensi pelatih dan penilai internal yang masing-masing dapat memberikan pelatihan dan menilai kompetensi yang dilatih.

12. Bagi personel di unit yang terletak jauh dari lokasi lembaga yang memiliki izin, yaitu yang melakukan suatu tahap pembuatan, hendaklah tersedia dokumentasi yang dapat menunjukkan bahwa cara kerja yang dilaksanakan terkendali dan dapat diterima oleh lembaga yang memiliki izin.

6. Personnel should be shown to be competent in their assigned duties.

7. Key personnel should have adequate authority to discharge their responsibilities. Suitable persons should be deputized to carry out the duties and functions of key personnel in their absence.

8. There should be no unexplained or conflicting overlaps in the responsibilities of those concerned with GMP. The responsibilities placed upon any one person should not compromise the effective execution of assigned duties.

9. The key personnel, responsible for managing and supervising production, quality assurance and quality control, should have the necessary competencies to ensure that the blood products meet the required standards and specifications consistently**.**

10. Training and development programs should be developed in accordance with identified needs. Programs should be documented and include on-going training and refresher training.

11. There should be a formal mechanism for determining the competency of the workplace trainer and assessor to deliver training and assess the competency of the trainee.

12. For personnel at sites remote from the licensed site, who undertake a step in manufacture, there should be documentation to demonstrate that the work practice(s) undertaken are under the control of, and acceptable to, the licensed site.

PENGAMBILAN DARAH DAN PLASMA

13. Kontrak standar diperlukan antara pembuat produk darah dan unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau organisasi yang bertanggung jawab untuk melakukan pengambilan darah/plasma.

14. Bangunan-fasilitas yang digunakan untuk melakukan pengambilan darah atau plasma hendaklah memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan pemeliharaan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma tidak boleh dilakukan di dalam area yang sama. Hendaklah tersedia fasilitas yang sesuai untuk mewawancarai donor agar wawancara dapat dilakukan secara pribadi.

15. Peralatan untuk pembuatan, pengambilan dan pengujian hendaklah didesain, dikualifikasi dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Pemeliharaan dan kalibrasi hendaklah dilakukan secara teratur dan didokumentasikan menurut prosedur yang disediakan.

16. Tiap donor harus diidentifikasi secara positif pada saat penerimaan dan sekali lagi sebelum dilakukan *venepuncture*.

17. Metode yang digunakan untuk mendesinfeksi kulit donor hendaklah dinyatakan dengan jelas dan terbukti efektif. Kepatuhan pada metode ini hendaklah dipertahankan.

18. Label nomor donasi harus diperiksa kembali secara independen untuk memastikan bahwa label pada kemasan darah, tube sampel dan catatan donasi adalah identis.

19. Kantong darah dan sistem aferesis hendaklah diperiksa apakah ada kerusakan atau kontaminasi sebelum digunakan untuk mengambil darah atau plasma. Untuk memastikan ketertelusuran, nomor bets kantong darah

BLOOD AND PLASMA COLLECTION

13. A standard contract is required between the manufacturer of the blood products and the blood/plasma collection establishment or organization responsible for collection.

14. The premises used for the collection of blood or plasma should be of suitable size, construction and location to facilitate their proper operation, cleaning and maintenance. Collection, processing and testing of blood and plasma should not be performed in the same area. There should be suitable donor interview facilities so that these interviews are carried out in private.

15. Manufacturing, collection and testing equipment should be designed, qualified and maintained to suit its intended purpose and should not present any hazard. Regular maintenance and calibration should be carried out and documented according to established procedures.

16. Each donor must be positively identified at reception and again before venepuncture.

17. The method used to disinfect the skin of the donor should be clearly defined and shown to be effective. Adherence to that method should then be maintained.

18. Donation number labels must be re-checked independently to ensure that those on blood packs, sample tubes and donation records are identical.

19. Blood bag and apheresis systems should be inspected for damage or contamination before being used to collect blood or plasma. In order to ensure traceability, the batch number of blood bags and apheresis systems

dan sistem aferesis hendaklah dicatat.

should be recorded.

UJI SCREENING UNTUK SCREENING PENANDA INFEKSI

20. Donor darah hendaklah diuji pada tiap donasi terhadap antibodi HIV –1/ HIV -2, antibodi HCV, sifilis dan HBsAg.

21. Darah dan komponen darah hendaklah diuji terhadap agens infeksi atau penanda (*marker*) lain sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/ berwenang. Daftar ini hendaklah dinilai kembali secara teratur sesuai pengetahuan baru, perubahan prevalensi penyakit dalam masyarakat dan ketersediaan metode pengujian baru terhadap penanda serologi.

22. Apabila darah dan komponen darah mengalami pengujian *screening* reaktif tunggal, sampel awal hendaklah diuji kembali dalam duplikat sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/berwenang.

23. Darah dan komponen darah yang diuji berulang kali reaktif terhadap segala uji *screening* serologi infeksi standar, yaitu anti-HIV, HbsAg, sifilis dan/atau anti HCV, hendaklah dipisahkan dari penggunaan untuk terapi. Darah/komponen darah hendaklah dilabel sebagai reaktif dan disimpan terpisah atau dimusnahkan.

24. Kriteria keberterimaan dan penolakan hasil uji hendaklah dirinci dalam prosedur.

25. Sampel untuk keperluan uji ulang tiap donasi hendaklah disimpan dalam keadaan beku selama minimal dua tahun setelah pengambilan.

SCREENING TESTS FOR INFECTIOUS SCREENING MARKERS

20. Blood donors should be tested at each donation for antibodies to HIV-1/ HIV-2, for antibodies to HCV, Syphilis and for HBsAg.

21. Blood and blood components should be tested for other infectious agents or markers as required by the Competent Health Authority. The list should be regularly reassessed according to new knowledge, changes in disease prevalence in the population and the availability of new tests for serological markers.

22. Where blood and blood components have had a single reactive screening test, the original sample should be retested in duplicate according to the Competent Health Authority requirements.

23. Blood and blood components tested repeatedly reactive in any of the standard infection serology screening tests, i.e. anti-HIV, HBsAg, Syphilis and / or anti-HCV, should be excluded from therapeutic use. They should be labelled as reactive and stored separately or destroyed.

24. The acceptance and rejection criteria for test results should be detailed in a procedure.

25. Samples to allow retesting should be retained from each donation, in the frozen state, for at least 2 years after collection.

KETERTELUSURAN DAN TINDAKAN PASCA PENGAMBILAN

26. Meskipun kerahasiaan penuh harus dijaga, namun harus tersedia sistem yang memungkinkan penelusuran ke tiap donasi, baik mulai dari donor maupun dari produk jadi, termasuk pelanggan (rumah sakit atau pelayan kesehatan). Umumnya pelanggan bertanggung jawab untuk mengidentifikasi penerima/ pengguna produk akhir.

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

    Prosedur yang harus dilakukan bila terjadi kasus tersebut di atas hendaklah didokumentasikan dalam prosedur tetap. Tinjauan-ke-belakang (*look-back*)

TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES

26. While fully respecting confidentiality, there must be a system in place which enables the path taken by each donation to be traced, both forward from the donor and back from the finished product, including the customer (hospital or health care professional). It is normally the responsibility of this customer to identify the recipient.

27. Post-collection measures: a standard operating procedure describing the mutual information system between the blood/plasma collection establishment and the manufacturing/fractionation facility should be set up so that they can inform each other if, following donation:
    a) it is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;
    b) a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;
    c) it is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;
    d) the donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (HBV, HCV, HAV and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, HIV 1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);
    e) the donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (CJD or vCJD); and
    f) the recipient of blood or a blood component develops post-transfusion/ infusion infection which implicates or can be traced back to the donor.

    The procedures to be followed in the event of any of the above should be documented in the standard operating procedure. Look-back should consist of

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

tracing back of previous donations for at least six months prior to the last negative donation. In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method. Where there are indications that a donation contributing to a plasma pool was infected with HIV or hepatitis A, B or C, the case should be referred to the relevant competent authority(ies) responsible for the authorisation of the medicinal product and the company's view regarding continued manufacture from the implicated pool or of the possibility of withdrawal of the product(s) should be given.

BANGUNAN-FASILITAS

PREMISES

Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang

Goods Receipt and Storage Areas

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

28. If dispatch areas are physically in different locations from the storage areas, there should be provision for appropriate storage while awaiting transport.

29. Seluruh persyaratan hendaklah sesuai dengan Bab 3 Bangunan-Fasilitas dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

29. All the requirements should conform to Chapter 3 Premises and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Area Pembuatan

Manufacturing Areas

30. Dalam pembuatan produk darah dari plasma, proses inaktivasi atau penghilangan virus digunakan; hendaklah dilakukan langkah untuk menghindarkan kontaminasi silang terhadap produk yang telah diproses oleh produk yang belum diproses; hendaklah digunakan bangunan-fasilitas dan peralatan khusus untuk produk yang sudah diproses.

30. In the preparation of plasma-derived blood products, viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products; dedicated and distinct premises and equipment should be used for treated products.

31. Bangunan-fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam sistem-tertutup (*closed-system*) hendaklah dijaga dalam kondisi bersih serta higienis dan muatan pencemaran mikroba pada peralatan kritis, permukaan dan lingkungan tempat penyiapan hendaklah dipantau. (Karena proses sistem-tertutup meliputi penggunaan sistem kantong berganda yang diprakonfigurasi, satu-satunya "pelanggaran" terhadap integritas sistem adalah saat mengambil darah dan tidak mempersyaratkan untuk dilakukan dalam ruangan bersih yang diklasifikasikan).

31. The premises used for the preparation of blood components in a closed-system should be kept in a clean and hygienic condition and the microbial contamination load on critical equipment, surfaces and the environment of the preparation areas should be monitored. (As closed-system processing involves the use of pre-configured multiple bag systems, the only breach of the integrity of the system is during the act of blood collection and does not require to be carried out in a classified clean room).

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

32. The premises used for the production of blood components in an "open process" should preferably be Grade A environment with Grade B background, as defined in the current Good Manufacturing Practices. A less stringent environment may be acceptable if in combination with additional safety measures such as preparing the blood component just in time for transfusion or immediately after preparation applying storage conditions which are unfavourable to microbial growth. Personnel performing open processing should wear appropriate clothing and should receive regular training in aseptic manipulations. Aseptic processing should be validated. ("Open" processing involves a breach of the integrity of the "closed system", and as a consequence, a risk of microbial contamination).

33. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

33. All other requirements should conform to Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

PERALATAN

EQUIPMENT

34. Bila peralatan digunakan untuk memproses lebih dari satu bets atau satu sesi, hendaklah tersedia prosedur yang menentukan cara untuk penggunaan kembali, termasuk menetapkan masing-masing protokol pembersihan dan sterilisasi (mana yang berlaku).

34. Where equipment is used for more than one processing batch or session, procedures should define the terms for re-use, including cleaning and sterilization protocols (where applicable). Records should be in place to demonstrate compliance.

Hendaklah tersedia catatan yang membuktikan kepatuhan terhadap prosedur.

35. Prosedur darurat (*contingency plan*) hendaklah tersedia, misalnya apabila peralatan yang rutin digunakan tidak dapat dipakai. Dalam hal ini, peralatan prosedur darurat (*contingency-plan equipment*) hendaklah memenuhi kriteria keberterimaan yang sama dengan peralatan rutin.

35. Contingency plans should be in place for instance where routine equipment cannot be used. In such instances, the contingency-plan equipment should meet the same acceptance criteria as for routine equipment.

36. Peralatan yang didesain atau ditetapkan untuk dipindah-pindahkan (*portable*) hendaklah digunakan menurut instruksi pembuat dan dilengkapi dengan pengecekan operasional yang diperlukan untuk dilaksanakan tiap kali sebelum digunakan.

36. Equipment designed or designated to be portable should be used in accordance with the manufacturer's instructions and should have the necessary operational checks carried out before each period of use.

37. Apabila suhu penyimpanan terkendali dipersyaratkan, lingkungan hendaklah dikendalikan, dipantau dan dicatat dengan tindakan sebagai berikut:
    - hendaklah tersedia alat pencatat suhu, dan catatannya hendaklah dikaji secara teratur;
    - di mana diperlukan, hendaklah dipasang alarm dan/atau alat peringatan audio-visual yang mengindikasikan bahwa sistem pengendali suhu penyimpanan telah mengalami kegagalan. Sistem ini hendaklah mengijinkan penyetelan ulang hanya kepada personel yang diberi wewenang, dan dicek secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan;
    - lemari pendingin (*refrigerator*) dan lemari pembeku (*freezer*) hendaklah dibebaskan dari es secara teratur dan dibersihkan; dan
    - apabila fasilitas penyimpanan dingin dimatikan, pembersihan total hendaklah dilakukan.

37. Where controlled temperature storage is required, the environment should be controlled, monitored and recorded, as follows:
    - there should be temperature recording devices, and records should be under regular stated review;
    - where applicable, there should be an alarm and/or audible visual signal to indicate that a storage temperature control system has failed. The system should permit resetting only by authorized personnel, and should be checked at regular stated intervals;
    - refrigerators and freezers should be defrosted regularly and cleaned; and
    - in the event that a refrigerated storage facility is shut down, total cleaning should be performed.

38. Apabila nomor kode-batang (*barcode*) dibuat sendiri, hendaklah tersedia sistem untuk memastikan akurasi dan keyakinan sebelum diluluskan.

38. Where barcode numbers are produced by the site, there should be a system to assure accuracy and reliability prior to release.

39. Pemindai kode-batang termasuk *scanner* dan *wands* hendaklah diperiksa secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan dan hasilnya dicatat.

40. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 Peralatan dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

39. Barcode readers, including scanners and wands, should be checked at regular stated intervals and the results recorded.

40. All other requirements should conform to Chapter 4 Equipment and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

SANITASI DAN HIGIENE

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

SANITATION AND HYGIENE

41. High level of sanitation and hygiene should be practiced in every aspect of manufacture of blood products. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production operations and containers and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination should be eliminated through an integrated comprehensive program of sanitation and hygiene.

Higiene Perorangan

42. Kontak langsung antara tangan operator dan produk darah hendaklah dihindarkan.

43. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 2 Personalia dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Personnel Hygiene

42. Direct contact should be avoided between the operator’s hands and blood products.

43. All other requirements should conform to Chapter 2 Personnel and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Sanitasi Bangunan-Fasilitas

44. Limbah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Limbah hendaklah dikumpulkan dalam wadah penampung yang sesuai untuk disingkirkan ke lokasi pengumpulan di luar bangunan dan dimusnahkan dengan metode yang aman dan saniter secara teratur dalam interval waktu pendek.

45. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 3 Bangunan-Fasilitas dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Premises Sanitation

44. Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the building and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.

45. All other requirements should conform to Chapter 5 Sanitation and Hygiene and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Pembersihan dan Sanitasi Peralatan

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

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

47. Dalam segala hal, prosedur pembersihan dan prosedur sanitasi hendaklah divalidasi dan dinilai secara berkala untuk memastikan bahwa efektivitas kegiatan memenuhi persyaratan.

Equipment Cleaning and Sanitation

46. Vacuum or wet cleaning methods are to be preferred. Compressed air and brushes should be used with care and avoided if possible, as they increase the risk of product contamination.
    a) Cleaning and storing of mobile equipment and storing of cleaning materials should be done in rooms separated from processing areas.
    b) Written procedures in sufficient detail should be established and followed for cleaning and sanitizing equipment, and containers used in manufacturing blood products. These procedures should be designed to prevent equipment contamination by cleaning or sanitizing agents and should at least include responsibility for cleaning, cleaning schedule, method, equipment and materials used in cleaning operations, the method of disassembling and reassembling equipment as appropriate to assure proper cleaning and where necessary sterilization, removal of previous batch identification, as well as protection of clean equipment from contamination prior to use.
    c) Record of cleaning, sanitizing, sterilization and inspection prior to use should be maintained.

Validation of Cleaning and Sanitation Procedures

47. In all instances, the cleaning and sanitation procedures should be validated and periodically assessed to ensure that the effectiveness of the operation meets the requirements.

48. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 Peralatan dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril .

48. All other requirements should conform to Chapter 4 Equipment and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products .

PRODUKSI

PRODUCTION

Penyediaan Komponen

Component Preparation

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.

49. The source or starting materials for blood component preparation are blood donations collected from suitable donors. The quality of these components is assured by control of all stages of production, including identification, labelling, storage conditions, packaging and dispatch.

50. Prosedur hendaklah merinci spesifikasi bahan yang akan memengaruhi mutu produk akhir. Terutama hendaklah tersedia spesifikasi untuk masing-masing darah, komponen darah (produk antara dan produk akhir), bahan awal, larutan tambahan, bahan pengemas primer (kantong) dan peralatan.

50. The procedures should detail the specifications for materials which will influence the quality of the final blood product. In particular, specifications should be in place for blood and blood components (intermediate and final products), starting material, additive solutions, primary package material (bags) and equipment.

Pengolahan

Processing

51. Seluruh persyaratan yang relevan dalam Pedoman ini berlaku.

51. All the relevant requirements are applicable.

Pelabelan

Labelling

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

52. The collected blood and intermediate and finished blood components should be labelled with relevant information of their identity and release status. The type of label to be used as well as the labelling methodology should be established in written procedures.

53. Label pada produk darah yang telah diluluskan untuk dipasokkan hendaklah meliputi informasi berikut:
    a) nama produk dan, di mana berlaku, kode produk;
    b) nomor lot atau bets;
    c) tanggal kedaluwarsa dan, di

53. The label on a blood product which has been released for supply should include the following information:
    a) the name of the product and, where applicable, the product code;
    b) lot or batch number;
    c) expiration date and, if applicable,

mana berlaku, tanggal pembuatan;

d) label peringatan, bahwa produk dapat menyebarkan agens infeksi (kecuali bagi plasma untuk fraksinasi lanjut). Apabila produk dilengkapi brosur informasi, peringatan ini dapat dicakup dalam informasi produk; dan

e) untuk produk darah autologus, label hendaklah juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan “Donasi Autologus”.

the date of manufacture;

d) a warning label that it could transmit infectious agents (except for plasma for further fractionation). Where the product is accompanied by a product information leaflet, this warning can be included in the product information; and

e) for autologous blood products, the label should contain also the name and unique identification of the patient as well as the statement “Autologous Donation”.

Pelulusan Produk

54. Seluruh persyaratan yang relevan berlaku.

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

Release of Products

54. All the requirements are applicable.

55. In the event that the final product fails release, a check should be made to ensure that other components from the same donation and components prepared from previous donations given by such donors have been identified. There should be an immediate update of the donor record to ensure that the donor cannot make a further donation, if appropriate.

Penyimpanan dan Pengiriman

56. Bahan hendaklah disimpan sesuai instruksi pembuat.

57. Pengangkutan bahan antara tempat yang berlainan hendaklah dengan cara yang memastikan penjagaan keutuhan dan status bahan.

58. Suhu penyimpanan yang ditentukan untuk darah, plasma dan produk antara, bila disimpan dan selama pengangkutan dari unit/lembaga pengumpul darah ke lokasi pembuatan, atau antar tempat pembuatan yang berbeda hendaklah diperiksa dan divalidasi. Hal ini juga berlaku untuk pengiriman produk.

Storage and Dispatch

56. Material should be stored according to the instructions of the manufacturer.

57. Material should be transported between sites in a manner that ensures the integrity and status of the materials is maintained.

58. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from blood establishment to manufactures, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to delivery of these products.

59. Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk memastikan pengendalian atas penyimpanan produk selama masa edar/simpan, termasuk transportasi yang mungkin diperlukan.

60. Kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilakukan dengan cara yang aman dan terkendali untuk memastikan mutu produk sepanjang waktu penyimpanan dan menghindarkan terjadi kecampurbauran produk darah.

61. Prosedur hendaklah merinci cara penerimaan, penanganan dan penyimpanan bahan dan komponen darah.

62. Hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjaga dan mengendalikan penyimpanan komponen darah selama masa edar/simpan, termasuk segala transportasi bila diperlukan.

63. Darah autologus dan komponen darah hendaklah disimpan terpisah.

64. Sebelum dikirim hendaklah produk diperiksa secara visual.

65. Pengiriman produk hendaklah dilakukan oleh personel yang diberi wewenang. Hendaklah dibuat catatan tentang identifikasi personel yang mengirim dan personel yang menerima komponen.

66. Hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa pada saat pengiriman semua produk yang dikeluarkan telah diluluskan secara formal.

67. Kemasan hendaklah memiliki konstruksi yang cukup kuat agar dapat memberi perlindungan terhadap kerusakan dan dapat mempertahankan kondisi penyimpanan yang dapat diterima bagi produk selama transportasi.

68. Produk yang telah terkirim tidak boleh dikembalikan dengan pengiriman berikut, kecuali langkah sebagai berikut

59. There should be a documented procedure to ensure control over the storage of product during its shelf-life, including any transportation that may be required.

60. Storage and dispatch routines should take place in a safe and controlled way in order to assure product quality during the whole storage period and to avoid mix-ups of blood products.

61. Procedures should detail the receipt, handling and storage of material and blood components.

62. There should be a system in place to maintain and control the storage of blood components during their shelf life, including any transportation that may be required.

63. Autologous blood and blood components should be stored separately.

64. Prior to their dispatch, products should be visually inspected.

65. Dispatch of products should be made by authorized personnel. There should be a record identifying the person dispatching and the person receiving the components.

66. At the time of dispatch, there should be a procedure in place to ensure that all products to be issued have been formally released for use.

67. Packaging should be of a sturdy construction so as to resist damage and to maintain acceptable storage conditions for the products during transportation.

68. Once delivered, products should not be returned for subsequent dispatch unless the following steps are taken:

telah dilakukan:

a) prosedur untuk pengembalian diatur dalam kontrak; dan

b) tiap produk yang dikembalikan disertai pernyataan yang ditandatangani dan diberi tanggal bahwa kondisi penyimpanan yang disetujui telah dipenuhi.

69. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Produksi.

a) the procedure for return of a products is regulated by contract; and

b) each returned products is accompanied by a signed and dated statement that the agreed storage conditions have been met.

69. All other requirements should conform to Chapter 5 Production.

PENGAWASAN MUTU

QUALITY CONTROL

Pengawasan Mutu Darah dan Plasma

Quality Control of Blood and Plasma

70. Darah atau plasma yang digunakan sebagai bahan awal untuk membuat produk darah hendaklah diambil oleh unit/lembaga pengambilan darah dan diuji di laboratorium yang disetujui oleh Badan POM.

70. Blood or plasma used as a source material for the manufacture of blood products should be collected by blood establishments and are tested in laboratories approved by NADFC.

71. Prosedur untuk menentukan kesesuaian orang untuk mendonasi darah dan plasma, yang akan digunakan sebagai sumber untuk membuat produk darah, serta hasil pengujian donasi hendaklah didokumentasikan oleh unit/lembaga pengambilan darah dan hendaklah tersedia bagi industri produk darah.

71. Procedures to determine the suitability of individuals to donate blood and plasma, used as a source material for the manufacture of blood products, and the results of the testing of their donations should be documented by the collection establishment and should be available to the manufacturer of the blood product.

72. Pemantauan mutu produk darah hendaklah dilakukan sedemikian rupa sehingga segala penyimpangan dari spesifikasi mutu dapat dideteksi.

72. Monitoring of the quality of the blood product should be carried out in such a way that any deviations from the quality specifications can be detected.

73. Hendaklah tersedia metode untuk membedakan secara jelas produk atau produk antara yang sudah melalui proses penghilangan atau inaktivasi virus dari yang belum diproses.

73. Methods should be in place for clearly distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus removal or inactivation, from those which have not.

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.

74. Validation methods used for virus removal or virus inactivation should not be conducted in the production facilities in order not to put the routine manufacture at any risk of contamination with the viruses used for validation.

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

76. Sebelum donasi darah dan plasma atau produk yang berasal dari keduanya diluluskan untuk penyerahan dan/atau untuk fraksinasi, bahan ini hendaklah diuji dengan menggunakan metode yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya terhadap penanda dari agens penyebar penyakit spesifik berikut:
- *HBsAg*;
- Antibodi terhadap *HIV* 1 dan *HIV* 2; dan
- Antibodi terhadap *HCV*.

Bila hasil reaktif-berulang (*repeat-reactive*) ditemukan dalam pengujian ini, donasi tidak dapat diterima.
(Pengujian tambahan boleh menjadi bagian persyaratan nasional).

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

78. Kumpulan plasma homogen pertama (misalnya setelah pemisahan *cryoprecipitate*) hendaklah diuji dengan menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya, dan ditemukan nonreaktif terhadap penanda agens penyebar penyakit spesifik berikut:
- *HBsAg*;
- Antibodi terhadap *HIV* 1 dan *HIV* 2;dan
- Antibodi terhadap *HCV.*

Kumpulan darah/plasma yang ditegaskan positif harus ditolak.

79. Hanya bets yang berasal dari kumpulan plasma, yang diuji dan ditemukan nonreaktif terhadap *Hepatitis C Virus*

75. Blood products which have been returned unused should normally not be re-used (see also Chapter 5 Production, Section 5.172)

76. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are released for issue and/or fractionation, they should be tested, using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, for the following markers of specific disease-transmitting agents:
- HBsAg;
- Antibodies to HIV 1 and HIV 2; and
- Antibodies to HCV.

If a repeat-reactive result is found in any of these tests, the donation is not acceptable.
(Additional tests may form part of national requirements).

77. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from collection establishments to manufacturers, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to delivery of these products.

78. The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate) should be tested using a validated test method, of suitable sensitivity and specificity, and found non reactive for the following markers of specific disease transmitting agents:
- HBsAg;
- Antibodies to HIV 1 and HIV 2; and
- Antibodies to HCV.

Confirmed positive pools must be reject

79. Only batches derived from plasma pools tested and found non-reactive for Hepatitis C Virus Ribonucleic acid (HCV

Ribonucleic acid (*HCV RNA*) dengan *nucleic acid amplification technology* (*NAT*) yang menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitas, dapat diluluskan.

RNA) by nucleic acid amplification technology (NAT), using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, should be released.

80. Persyaratan pengujian virus atau agens infeksi lain hendaklah mempertimbangkan perkembangan pengetahuan yang muncul seperti agens infeksi dan ketersediaan metode pengujian yang tepat.

80. Testing requirements for viruses, or other infectious agents, should be considered in the light of knowledge emerging as to infectious agents and the availability of appropriate test methods.

81. Label pada masing-masing unit plasma yang disimpan untuk pengumpulan (*pooling*) dan fraksinasi hendaklah memenuhi persyaratan monografi farmakope untuk "Plasma Manusia untuk Fraksinasi" ("*Human Plasma for Fractionation"*) dan minimal mencantumkan nomor identifikasi donasi, nama dan alamat unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau referensi unit pelayanan transfusi darah yang bertanggung jawab untuk penyediaan, nomor bets wadah, suhu penyimpanan, volume atau bobot total plasma, tipe antikoagulan yang digunakan serta tanggal pengambilan dan/atau pemisahan.

81. The labels on single units of plasma stored for pooling and fractionation should comply with the provisions of the pharmacopoeia monograph for Human Plasma for Fractionation and bear at least the identification number of the donation, the name and address of the collection establishment or the references of the blood transfusion service responsible for preparation, the batch number of the container, the storage temperature, the total volume or weight of plasma, the type of anticoagulant used and the date of collection and/or separation.

82. Untuk mengurangi pencemaran mikroba dalam plasma untuk fraksinasi atau penyusupan bahan asing, proses pencairan dan pengumpulan hendaklah dilakukan minimal dalam area kelas C (atau kelas yang lebih tinggi), dengan mengenakan pakaian yang tepat, dan - di samping itu - hendaklah dipakai masker serta sarung tangan. Metode yang digunakan untuk membuka kantong, pengumpulan, dan pencairan hendaklah dipantau secara teratur, misalnya dengan pengujian *bioburden*. Persyaratan ruang bersih untuk semua penanganan terbuka lain hendaklah memenuhi persyaratan CPOB.

82. In order to minimize the microbiological contamination of plasma for fractionation or the introduction of foreign material, the thawing and pooling should be performed in Grade C (or better) area, wearing the appropriate clothing and in addition face masks and gloves should be worn. Methods used for opening bags, pooling and thawing should be regularly monitored, e.g. by testing for bioburden. The clean room requirements for all other open manipulations should conform to GMP.

Praktik Pengawasan Mutu

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

Pemantauan Mutu

84. Pengawasan mutu darah dan komponen darah hendaklah dilaksanakan sesuai pola pengambilan sampel. Di mana berlaku, cara melakukan pengumpulan sampel sebelum pengujian hendaklah dinyatakan dengan jelas dan donasi yang digunakan dalam sampel yang dikumpulkan dicatat.

85. Pengumpulan sampel, seperti untuk mengukur Faktor VIII dalam plasma, hanya dapat diterima apabila data komparatif dari sampel yang dikumpulkan dan sampel individual telah membuktikan kepastian akan ekuivalensi.

Quality Control Practices

83. Where applicable, there should be a documented procedure for quality control, including the use of a sampling plan, to ensure that the critical manufacturing steps from collection to final product meet defined acceptance criteria. The following points should be taken into account:
    a) the number of samples required should be assessed according to pre-determined documented criteria;
    b) the samples should cover all sites, and should be relevant to the step/s in manufacture carried out at a site;
    c) where pooling of samples occurs, the procedure and records should define when pooling occurred before the testing, and should be supported by validation data verifying that the pooling procedure is acceptable; and
    d) the record should clearly identify the donation numbers of the samples selected.

Quality Monitoring

84. Quality control of blood and blood components should be carried out according to a defined sampling plan. Where applicable, the practice of pooling of samples before testing should be clearly stated and the donations used in the pooled sample recorded.

85. Pooling of samples, such as for the measurement of Factor VIII in plasma, is only acceptable where comparative data of pooled samples and individual samples have demonstrated assurance of equivalence.

86. Pola pengambilan sampel untuk pengujian darah dan komponen darah hendaklah mempertimbangkan bahwa komponen terbanyak berasal dari donor tunggal individual dan dinyatakan sebagai satu “bets” tunggal.

87. Satu unit darah atau komponen darah tidak boleh diluluskan untuk digunakan bila diuji dengan suatu metode yang integritas produknya dikompromikan.

88. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemantauan Pencemaran Mikroba

89. Darah dan komponen darah hendaklah dipantau terhadap pecemaran mikroba menurut spesifikasi yang telah ditetapkan untuk memastikan keyakinan yang konsisten baik terhadap proses yang ditentukan maupun terhadap keamanan produk jadi. Pola pengambilan sampel untuk tiap produk hendaklah mempertimbangkan tipe sistem (“terbuka” versus “tertutup”) yang digunakan dalam menyiapkan komponen darah tersebut.

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

Pengendalian Bahan

91. Spesifikasi untuk darah, bahan awal, larutan tambahan dan bahan pengemas primer atau kantong pengambilan hendaklah tersedia.

92. Semua bahan yang dapat memberikan dampak langsung terhadap mutu produk hendaklah memiliki spesifikasi yang meliputi informasi sebagai berikut:
    a) nama standar dan referen kode yang unik (kode produk) yang digunakan dalam catatan;
    b) sifat utama fisik, kimiawi dan

86. The sampling plan for testing of blood or blood components should take into account that most components are derived from an individual single donor, and should be considered as a single “batch”.

87. A unit of blood or a blood component should not be released for use if it is tested by any method that compromises the integrity of the product.

88. All other requirements should conform to Chapter 7 Quality Control.

Microbial Contamination Monitoring

89. Blood and blood components should be monitored for microbiological contamination according to established specifications to ensure both the continuing reliability of the established process and the safety of the final product. The sampling plan per product should take into account the type of system (“open” versus “closed”) that is used for the preparation of that blood component.

90. Where contamination is demonstrated, records should show action taken to identify the contaminant and the possible source.

Control of Materials

91. Specifications should be in place for blood, starting materials, additive solutions and primary packaging materials or collection bags.

92. Each material which may have a direct effect on the quality of the product should have a specification which include the following information :
    a) the standard name and unique code reference used in records;
    b) the key physical, chemical or

biologis;
c) kriteria pengujian dan batasnya, penampilan fisik, karakteristik dan kondisi penyimpanan;
d) pola pengambilan sampel atau instruksi pengambilan sampel dan tindakan pengamanan; dan
e) persyaratan yang menyatakan bahwa yang boleh digunakan hanya bahan kritis yang diluluskan.

93. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemasok dan Subkontraktor

94. Dokumen yang menyatakan bahwa pemasok bahan kritis telah disetujui secara formal hendaklah tersedia.

95. Spesifikasi yang ditetapkan untuk bahan kritis dan disetujui antara pemasok (termasuk laboratorium pengujian) dan industri hendaklah disiapkan. Pengkajian spesifikasi yang teratur hendaklah dilakukan untuk memastikan tetap memenuhi persyaratan terakhir.

96. Bahan kritis tidak boleh digunakan sampai selesai diverifikasi terhadap kesesuaian dengan spesifikasinya. Persetujuan dengan pemasok mengenai batas penolakan hendaklah ditetapkan sebelum melakukan pemasokan.

97. Pemasok bahan kritis hendaklah dievaluasi untuk menilai kesang-gupannya memasok bahan yang memenuhi persyaratan. Hal ini dapat dilakukan dengan mengevaluasi pemenuhan sistem mutu oleh pemasok, audit langsung atau dengan cara melakukan akreditasi terhadap standar mutu yang tepat.

98. Dokumentasi pembelian hendaklah berisi deskripsi jelas mengenai bahan atau layanan yang dipenuhi.

biological properties;
c) the criteria for test and limits, physical appearance, cha-racteristics and storage conditions;
d) any sampling plans or sampling instructions and precautions; and
e) a requirement that only approved critical material may be used.

93. All other requirements should conform to Chapter 7 Quality Control.

Suppliers and Sub-contractors

94. There should be documentation to demonstrate that suppliers of critical materials have been formally approved.

95. There should be defined specifications for critical materials agreed between the supplier (including testing laboratories) and the site. There should be a regular stated review of the specifications to ensure they meet the current requirements.

96. Critical materials should not be used until they have been verified for conformity with their specifications. There should be an agreement with the supplier on the limits of rejection in advance of the supply.

97. Suppliers of critical materials should be evaluated to assess their ability to supply materials meeting requirements. They may be done by evaluating supplier compliance with quality systems, direct audit or by accreditation to an appropriate quality standard.

98. Purchasing documentation should contain a clear description of material or services rendered.

Bahan Dalam-Proses

99. Darah dari sesi donor hendaklah diangkut ke tempat pengolahan dalam kondisi suhu yang tepat untuk komponen yang akan disiapkan.

100. Hendaklah tersedia data validasi yang membuktikan bahwa metode transportasi dapat menjaga darah dalam batas suhu yang ditetapkan selama waktu transportasi.

101. Darah dan komponen darah hendaklah ditempatkan dalam kondisi penyimpanan yang divalidasi dan dikendalikan sesegera mungkin setelah *venepuncture*. Saat dan metode pemisahan tergantung pada persyaratan komponen darah yang akan dibuat.

102. Pengujian yang krusial bagi pengawasan mutu tapi tidak dapat dilakukan pada produk jadi hendaklah dilakukan pada suatu tahap pembuatan yang tepat.

Sampel Pertinggal

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

Bahan Nonkonform

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

In-process Materials

99. Blood from donor sessions should be transported to the processing site under temperature conditions appropriate for the component which will be prepared.

100. There should be validation data to demonstrate that the method of transport maintains the blood within the specified temperature range throughout the period of transportation.

101. Blood and blood components should be placed in controlled and validated storage conditions as soon as practicable after venepuncture. The timing and method of separation is dependent on the blood component to be prepared.

102. Tests which are crucial for quality control but cannot be carried out on the finished product should be performed at an appropriate stage of manufacture.

Retention of Samples

103. Where possible, samples of individual donations should be stored to 4ate any necessary traceability procedure. This would normally be the responsibility of the blood establishment. Samples of each pool of plasma should be stored under suitable conditions for at least one year after the expiration date of the finished product with the longest shelf life.

Non-conforming Materials

104. Any defect or problem associated with a medicinal product, or with any critical material used in the collection, handling, processing and testing of the manufactured product, that could harm the recipient or donor, should be notified as soon as practicable to the Badan POM and, where applicable, the relevant sponsor.

sponsor yang relevan.

Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak

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

Disposal of Rejected Blood, Plasma or Intermediates

105. There should be standard operating procedure for the safe and effective disposal of blood, plasma or intermediates.

Bahan/Alat Bantu dan Pereaksi

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

Supplies and Reagents

106. Each blood collecting container and its satellite container/s, if present, should be examined visually for damage or evidence of contamination prior to its use (before blood collection) and before the product is distributed. Where any defect, improper labelling or abnormal appearance is observed, the container should not be used, or, if detected after filling, the component should be properly discarded.

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

107. Representative samples of each lot of reagents or solutions should be inspected and/or tested on each day of use as described in the SOP for determining their suitability for use.

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

108. All reagents used in the collection, processing, compatibility testing, storage and distribution of blood and blood components should be stored in a safe, sanitary and orderly manner.

109. Semua pereaksi yang tidak mempunyai tanggal kedaluwarsa hendaklah disimpan sedemikian rupa sehingga yang terlama digunakan lebih dahulu.

109. All reagents that do not bear an expiration date should be stored in such a manner that the oldest is used first.

110. Pereaksi hendaklah digunakan sesuai instruksi yang disediakan pembuatnya.

110. Reagents should be used in a manner consistent with instruction provided by the manufacturer.

111. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau pelarut yang disebut

111. Representative samples of each lot of the following reagents or solutions

berikut hendaklah 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 Serum	Tiap hari penggunaan
- Enzim	Tiap hari penggunaan
- Lektin	Tiap hari penggunaan
- Pereaksi Serologi sifilis	Tiap hari penggunaan
- HIV	Tiap kali digunakan
- Pereaksi Uji Hepatitis	Tiap kali digunakan

112. Hendaklah tersedia dokumentasi yang membuktikan bahwa pereaksi memenuhi persyaratan dan pengawasan mutu yang tepat.

113. Larutan yang digunakan dalam pembuatan produk ex-vivo hendaklah diberi label sebagai “steril” dan “untuk penggunaan terapetik”. Apabila larutan tidak diberi label yang sesuai, hendaklah ada catatan yang membuktikan bahwa larutan yang digunakan telah disterilisasi oleh laboratorium yang diakreditasi.

Spesifikasi Produk

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

INSPEKSI DIRI

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

PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN

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

should be tested regularly to determine their capacity to perform as required :

Reagent or Solution	Frequency of testing
- *Anti Human Serum*	Each day of use
- *Antibody screening and reverse grouping cells*	Each day of use
- *Blood Grouping Serum*	Each day of use
- *E n z y m e s*	Each day of use
- *L e c t i n s*	Each day of use
- *Syphilis serology Reagents*	Each run
- *HIV*	Each run
- *Hepatitis test reagents*	Each run

112. There should be documentation demonstrating that reagents conform to requirements and appropriate quality control.

113. Solutions used in ex-vivo manufacture of product should be labelled as sterile and for therapeutic use. Where solutions are not labelled accordingly, there should be records to demonstrate that the solution in use has been found to be sterile by an accredited laboratory.

Specifications of Products

114. All requirements should conform to Chapter 10 Documentation.

SELF INSPECTION

115. All requirements should conform to Chapter 8 Self Inspection, Quality Audit and Supplier’s Audit & Approval.

HANDLING OF PRODUCT COMPLAINT, PRODUCT RECALL AND RETURNED PRODUCTS

116. All requirements should conform to Chapter 9 Complaints and Product Recall, and Chapter 5 Production,

Butir 5.172 - 5.175 .

Sections 5.172 – 5.175.

DOKUMENTASI

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

Prosedur Tetap

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

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

a) seluruh pengujian dan pengujian ulang yang dilakukan pada komponen darah selama pengolahan, termasuk pengujian penyakit infeksi;
b) suhu penyimpanan dan metode pengendalian suhu penyimpanan untuk semua produk darah dan pereaksi;
c) masa edar/simpan yang ditentukan bagi semua produk jadi;
d) kriteria penentuan apakah produk darah yang dikembalikan sesuai untuk dikirim kembali;
e) prosedur yang digunakan untuk menghubungkan produk darah dengan komponen darah yang berkaitan;
f) prosedur pengawasan mutu untuk suplai dan pereaksi yang digunakan dalam pengujian komponen darah dan produk darah;
g) jadwal dan prosedur untuk memelihara dan memvalidasi peralatan;
h) prosedur pemberian label, termasuk penjagaan untuk

DOCUMENTATION

117. The relevant Sections of Chapter 10. Documentation are applicable. In addition, the following guidelines should be followed.

Standard Operating Procedures

118. Written standard operating procedures should be established and should include all steps to be followed in the processing, storage and distribution of blood products. Such procedures should be available to the personnel for use in the areas where the procedures are performed, unless this is impractical.

119. The written standard operating procedures should include, but are not limited to, descriptions of the following, when applicable:

a) all tests and repeat tests performed on blood components during processing, including testing for infection diseases;
b) storage temperature and methods of controlling storage temperature for all blood products and reagents;
c) shelf-life assigned for all final products;
d) criteria for determining whether returned blood product is suitable for re-issue;
e) procedures used for relating blood product to blood component involved;
f) quality control procedures for supplies and reagents employed in blood component and blood product testing;
g) schedules and procedures for equipment maintenance and validation;
h) labelling procedures, including safeguards to avoid labelling mix-

menghindarkan (kecampurbauran label);

i) semua catatan berkaitan dengan lot atau unit disimpan dalam menjalankan peraturan ini hendaklah dikaji sebelum pelulusan atau distribusi suatu lot atau unit produk jadi;

j) pengkajian atau bagian dari pengkajian dapat dilakukan pada periode yang tepat selama atau setelah pengolahan produk darah, pengujian kompatibilitas dan penyimpanan; dan

k) hendaklah dilakukan investigasi yang menyeluruh dan didokumentasikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut terhadap ketidaksesuaian/diskrepansi atau kegagalan suatu lot atau unit untuk memenuhi spesifikasi.

up;

i) all records pertinent to the lot or unit maintained pursuant to these regulations should be reviewed before the release or distribution of a lot or unit of final product;

j) the review or portions of the review may be performed at appropriate periods during or after blood products processing, compatibility testing and storing; and

k) a thorough investigation, including the conclusions and follow-up, of any unexplained discrepancy or the failure of a lot or unit to meet any of its specifications should be made and recorded.

Catatan

120. Pencatatan hendaklah dilakukan bersamaan dengan pelaksanaan tiap langkah pengolahan signifikan, pengujian kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi tiap unit produk darah sehingga seluruh langkah dapat ditelusuri dengan jelas.

121. Semua catatan hendaklah mudah dibaca dan tidak mudah terhapus serta hendaklah mengidentifikasi personel yang melaksanakan pekerjaan, mencakup tanggal dari seluruh entri, menunjukkan hasil pengujian serta interpretasi hasil uji, menunjukkan tanggal kedaluwarsa yang diberikan kepada produk spesifik dan serinci yang diperlukan untuk dapat memberikan riwayat lengkap dari kegiatan yang dilakukan.

122. Hendaklah tersedia catatan yang tepat dari mana dapat ditentukan nomor lot dari suplai dan pereaksi yang digunakan untuk lot atau unit spesifik suatu produk jadi.

Records

120. Records should be maintained concurrently with the performance of each significant step in the processing, compatibility testing, storage and distribution of each unit of blood product so that all steps can be clearly traced.

121. All records should be legible and indelible, and should identify the person performing the work, include dates of the various entries, show test results as well as the interpretation of the results, show the expiration date assigned to specific products, and be as detailed as necessary to provide a complete history of the work performed.

122. Appropriate records should be available from which to determine lot numbers of supplies and reagents used for specific lots or units of the final product.

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

123. Processing records should include :
   a) blood product processing, including results and interpretation of all tests and retests; and
   b) labelling, including initials of person(s) responsible.

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

124. Storage and distribution records should include:
   a) distribution and disposition, as appropriate, of blood products;
   b) visual inspection of blood products during storage and immediately before distribution;
   c) storage temperature, including installed temperature recorder charts; and
   d) reissue, including records of proper temperature maintenance.

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

125. Compatibility test records should include:
   a) results of compatibility tests, including cross-matching, testing of patient samples, antibody screening and identification; and
   b) results of confirmatory testing.

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

126. Quality control records should include:
   a) calibration and qualification of equipment;
   b) performance checks of equipment and reagents;
   c) periodic check on sterile technique;
   d) periodic tests of capacity of shipping containers to maintain proper temperature in transit; and
   e) proficiency test results.

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

127. Administration reaction report and complaints, including record of investigations and follow-up.

128. Catatan umum hendaklah mencakup:
   a) sterilisasi suplai dan pereaksi yang disiapkan dalam fasilitas, termasuk

128. General records should include:
   a) sterilization of supplies and reagents prepared within the

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

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

Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan

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

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

Catatan Reaksi Merugikan

132. Catatan pelaporan keluhan mengenai reaksi merugikan berkenaan dengan suatu unit produk darah yang timbul akibat pengolahan produk darah

facility, including date, time interval, temperature and mode;
b) responsible personnel;
c) errors and accidents;
d) maintenance records for equipment and general physical plant;
e) supplies and reagents, including name of manufacturer or supplier, lot numbers, expiration date and date of receipt; and
f) disposition of rejected supplies and reagents used in the processing and compatibility testing of blood components and blood products.

129. Records should be retained for such interval beyond the expiration date for the blood product as necessary to facilitate the reporting of any unfavourable clinical reactions. The retention period should not be less than 5 years after the records of processing have been completed or 6 months after the latest expiration date for the individual product, whichever is the later date.

Distribution and Receipt Procedures and Records

130. Distribution and receipt procedures should include a system by which the distribution or receipt of each unit can be readily determined to facilitate its recall, if necessary.

131. Distribution records should contain information to readily facilitate the identification of the name and address of the consignee, the date and quantity delivered, the lot number of the unit(s), and the date of expiration.

Adverse Reaction File

132. Records should be maintained of any reports of complaints of adverse reactions regarding each unit of blood product arising as a result of blood

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

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

products processing. A thorough investigation of each reported adverse reaction should be made. A written report of the investigation of adverse reactions, including conclusions and follow up, should be prepared and maintained as part of the record for that lot or unit of blood product. When it is determined that the product was at fault in causing an administration reaction, copies of all such written reports should be forwarded to and maintained by the manufacturer.

133. When a complication of blood products administration is confirmed to be fatal, Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) should be notified by telephone or telefax as soon as possible; a written report of the investigation should be submitted to the Badan POM within 7 days after the fatality, by the administration institution.

ANEKS 6

PEMBUATAN OBAT UJI KLINIK

PRINSIP

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

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

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

ANNEX 6

MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

Investigational medicinal products should be produced in accordance with the principles and the guidelines of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Other guidelines should be taken into account where relevant and as appropriate to the stage of development of the product. Procedures should be prepared according to Pharmaceutical Quality System and enable to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product.

In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational medicinal products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational medicinal product used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal product are adequately documented and justified.

The manufacture of investigational medicinal products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way.

tertentu dapat menambah kompleksitas pembuatan obat uji klinik.

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

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

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

Catatan

Obat non-investigasional

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

Izin pembuatan dan rekonstitusi

Baik proses pembuatan obat uji klinik secara total maupun parsial, serta berbagai proses pembagian, pengemasan atau presentasi obat

These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational medicinal products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational medicinal products.

The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.

The annex also includes guidance on ordering, shipping, and returning clinical supplies, which are at the interface with, and complementary to, guidelines on Good Clinical Practice.

Notes

Non-investigational medicinal product

Products other than the test product, placebo or comparator may be supplied to subjects participating in a trial. Such products may be used as support or escape medication for preventative, diagnostic or therapeutic reasons and/or needed to ensure that adequate medical care is provided for the subject. They may also be used in accordance with the protocol to induce a physiological response. These products do not fall within the definition of investigational medicinal products and may be supplied by the sponsor, or the investigator. The sponsor should ensure that they are in accordance with the notification/request for authorisation to conduct the trial and that they are of appropriate quality for the purposes of the trial taking into account the source of the materials, whether or not they are the subject of a Marketing Authorisation and whether they have been repackaged. The advice and involvement of Head of Quality Assurance is recommended in this task.

Manufacturing authorisation and reconstitution

Both the total and partial manufacture of investigational medicinal products, as well as the various processes of dividing up,

sesuai permintaan *medical affairs*, hendaklah mempunyai izin pembuatan. Izin ini tidak dipersyaratkan untuk rekonstitusi. Untuk tujuan ketentuan tersebut, rekonstitusi hendaklah dipahami sebagai proses sederhana sebagai berikut:

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

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

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

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

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

packaging or presentation requested by medical affairs, is subject to a manufacturing authorisation. This authorisation, however, shall not be required for reconstitution. For the purpose of this provision, reconstitution shall be understood as a simple process of:

- dissolving or dispersing the investigational medicinal product for administration of the product to a trial subject, or;
- diluting or mixing the investigational medicinal product(s) with some other substance(s) used as a carrier/vehicle for the purposes of administering it.

Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the investigational medicinal product.

An investigational medicinal product must exist before a process can be defined as reconstitution.

The process of reconstitution has to be undertaken as soon as practicable before administration.

This process has to be defined in the clinical trial application / IMP dossier and clinical trial protocol, or related document, available at the site.

MANAJEMEN MUTU

1. Sistem mutu yang didesain, dibuat dan diverifikasi oleh industri farmasi atau importir, hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis dan diberikan kepada sponsor, dengan memerhatikan prinsip dan pedoman CPOB yang berkaitan dengan obat uji klinik.

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

QUALITY MANAGEMENT

1. The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational medicinal products.

2. The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained.

PERSONALIA

3. Semua personel yang terlibat dalam obat uji klinik hendaklah telah mendapatkan pelatihan yang spesifik untuk jenis obat ini.
   Meskipun jumlah personel yang terlibat hanya sedikit, namun hendaklah ada personel terpisah yang bertanggung jawab terhadap produksi dan pengawasan mutu untuk tiap bets.

4. Kepala Pemastian Mutu hendaklah memiliki pengetahuan yang luas mengenai proses pengembangan farmasi dan uji klinik, dan memastikan tersedia sistem yang memenuhi persyaratan CPOB. Pedoman untuk Kepala Pemastian Mutu yang berkaitan dengan sertifikasi obat uji klinik dapat dilihat pada Butir 38 - 40.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

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

DOKUMENTASI

Spesifikasi dan Instruksi

6. Spesifikasi (bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk ruahan dan obat jadi), formula pembuatan dan instruksi pengolahan dan pengemasan hendaklah

PERSONNEL

3. All personnel involved with investigational medicinal products should be appropriately trained in the requirements specific to these types of product.
   Even in cases where the number of staff involved is small, there should be, for each batch, separate people responsible for production and quality control.

4. Quality Assurance should ensure that there are systems in place that meet the requirements of GMP and have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. Guidance for Quality Assurance in connection with the certification of investigational medicinal products is given in Sections 38 to 40.

PREMISES AND EQUIPMENT

5. The toxicity, potency and sensitising potential may not be fully understood for investigational medicinal products and this reinforces the need to minimise all risks of cross-contamination. The design of equipment and premises, inspection / test methods and acceptance limits to be used after cleaning should reflect the nature of these risks. Consideration should be given to campaign working where appropriate. Account should be taken of the solubility of the product in decisions about the choice of cleaning solvent.

DOCUMENTATION

Specifications and Instructions

6. Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions

komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan termutakhir. Dokumen tersebut hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan dimutakhirkan sesuai kebutuhan. Tiap versi baru hendaklah memerhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, persyaratan regulasi dan persyaratan farmakope, serta hendaklah memudahkan ketertelusuran dokumen sebelumnya. Tiap perubahan hendaklah dilakukan sesuai prosedur tertulis, dengan memerhatikan implikasi terhadap mutu produk seperti stabilitas dan bioekivalensi.

should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence.

7. Kerasionalan perubahan hendaklah dicatat dan konsekuensi perubahan mutu produk dan uji klinik yang sedang berjalan hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan.

7. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented.

Order

Order

8. Order dilakukan oleh atau atas nama sponsor kepada industri farmasi. Order tersebut hendaklah mencantumkan permintaan pengolahan dan/atau pengemasan suatu jumlah unit tertentu serta pengirimannya. Order hendaklah tertulis (walaupun dapat dikirimkan secara elektronis) dan cukup teliti untuk menghindarkan makna ganda. Order hendaklah diotorisasi secara resmi dan merujuk kepada Dokumen Spesifikasi Produk dan protokol uji klinik yang relevan sesuai kebutuhan.

8. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorised and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

Dokumen Spesifikasi Produk

Product specification file

9. Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk dan memastikan ketertelusuran yang tepat terhadap versi terdahulu. Dokumen hendaklah mencakup atau merujuk kepada:
   - spesifikasi dan metode analisis untuk bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
   - metode pembuatan;
   - metode dan pengujian selama-

9. The Product Specification File (see glossary) should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, the following documents:
   - specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product;
   - manufacturing methods;
   - in-process testing and methods;

proses;
- salinan label yang disetujui;
- protokol uji klinik yang relevan dan kode pengacakan, sebagaimana mestinya;
- kesepakatan teknis yang relevan dengan pemberi kontrak, sebagai-mana mestinya;
- data stabilitas; dan
- kondisi penyimpanan dan pengiriman.

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

Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan

10. Untuk setiap pembuatan atau pasokan hendaklah tersedia instruksi tertulis dan data yang jelas serta memadai. Bila operasi tidak berulang, mungkin tidak diperlukan untuk membuat Formula dan Prosedur Pengolahan Induk. Catatan sangat penting untuk penyusunan versi akhir dokumen yang akan digunakan dalam pembuatan rutin begitu Izin Edar diperoleh.

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

- approved label copy;
- relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate;
- relevant technical agreements with contract givers, as appropriate;
- stability data; and
- storage and shipment conditions.

The above listing is not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development. The information should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the Quality Assurance and should therefore be accessible to him/her. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different Quality Assurance, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.

Manufacturing Formulae and Processing Instructions

10. For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce Master Formulae and Processing Instructions. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the Marketing Authorisation is granted.

11. The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping.

Prosedur Pengemasan Induk

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

Packaging Instructions

12. Investigational medicinal products are normally packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to be packaged should be specified prior to the start of the packaging operations, including units necessary for carrying out quality control and any retention samples to be kept. Sufficient reconciliations should take place to ensure the correct quantity of each product required has been accounted for at each stage of processing.

Catatan Pengolahan, Pengujian, dan Pengemasan Bets

13. Untuk menetukan urutan proses yang akurat, catatan bets hendaklah disusun secara rinci. Catatan ini hendaklah memuat keterangan yang relevan yang menjustifikasi prosedur yang digunakan dan setiap perubahan yang dilakukan, tambahan pengetahuan tentang produk dan mengembangkan proses pembuatan.

14. Catatan pembuatan bets hendaklah disimpan setidaknya untuk periode yang ditentukan dalam peraturan yang relevan.

Processing, testing and packaging batch records

13. Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations.

14. Batch manufacturing records should be retained at least for the periods specified in relevant regulations.

PRODUKSI

PRODUCTION

Bahan Pengemas

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

Packaging materials

15. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials

Kegiatan Pembuatan

16. Selama pengembangan parameter kritis hendaklah diidentifikasi dan pengawasan selama-proses diutamakan untuk

Manufacturing operations

16. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the

mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan selama-proses sementara disimpulkan dari pengalaman sebelumnya, termasuk yang diperoleh dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personel kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan hendaklah dijustifikasi berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.

process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.

17. Proses produksi untuk obat uji klinik tidak diharapkan untuk divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin, tetapi bangunan-fasilitas dan peralatan perlu dikualifikasi. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk produk yang mendapat izin edar. Demikian juga bila dipersyaratkan, inaktifasi atau pemusnahan virus dan impuritas yang berasal dari zat biologis hendaklah dilakukan, untuk menjamin keamanan produk bioteknologi, dengan mengacu pada prinsip dan teknik ilmiah yang ditetapkan pada pedoman yang relevan.

17. Production processes for investigational medicinal products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be qualified. For sterile products, the validation of sterilising processes should be of the same standard as for products authorised for marketing. Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

18. Validasi proses aseptis dapat menimbulkan masalah tersendiri, bila ukuran bets kecil; dalam hal ini, jumlah unit yang diisi mungkin merupakan jumlah maksimum yang diisi dalam produksi. Bila memungkinkan, dan juga konsisten dengan proses simulasi, jumlah unit yang lebih besar hendaklah diisi media untuk mendapatkan hasil dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual atau semi otomatis sering kali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian perlu lebih ditingkatkan dalam pelatihan operator dan teknik validasi aseptik dari tiap operator.

18. Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.

Prinsip produk pembanding

19. Jika suatu produk dimodifikasi, data hendaklah tersedia (misalnya data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati) untuk menunjukkan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah spesifikasi mutu awal produk secara signifikan.

20. Tanggal kedaluwarsa yang dicantumkan untuk produk pembanding dalam kemasan asli mungkin tidak berlaku untuk produk yang telah dikemas ulang dalam wadah berbeda yang mungkin tidak memberikan perlindungan setara atau kompatibel dengan produk. Masa pakai yang sesuai dengan tanggal mempertimbangkan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan dimana obat tersebut diperlakukan, hendaklah ditentukan oleh sponsor atau atas nama sponsor. Masa pakai tersebut hendaklah dijustifikasi dan tidak boleh lebih dari tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada wadah asli. Tanggal kedaluwarsa dan durasi uji klinik hendaklah kompatibel.

Kegiatan Ketersamaran

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

Kode Pengacakan

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

Principles applicable to comparator product

19. If a product is modified, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to demonstrate that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.

20. The expiry date stated for the comparator product in its original packaging might not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container that may not offer equivalent protection, or be compatible with the product. A suitable use-by date, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, should be determined by or on behalf of the sponsor. Such a date should be justified and must not be later than the expiry date of the original package. There should be compatibility of expiry dating and clinical trial duration.

Blinding operations

21. Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of “blinded” products when necessary, including the batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.

Randomisation code

22. Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained.

Pengemasan

23. Selama pengemasan obat uji klinik mungkin perlu penanganan produk berbeda di jalur pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Dalam hal ini, risiko kecampur-bauran produk hendaklah diminimalkan menggunakan prosedur yang tepat dan/atau, peralatan khusus yang sesuai serta pelatihan yang relevan kepada personel.

24. Pengemasan dan pelabelan obat uji klinik cenderung lebih kompleks dan lebih besar kemungkinan terjadi kesalahan (yang juga lebih sulit dideteksi) dibandingkan produk yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar dengan pemerian serupa. Dalam hal ini, tindakan pencegahan terhadap kesalahan pelabelan seperti rekonsiliasi label, kesiapan jalur pengemasan, pengawasan selama-proses yang dilakukan personel terlatih hendaklah lebih diintensifkan.

25. Pengemasan hendaklah menjamin obat uji klinik berada dalam kondisi yang baik selama transportasi dan penyimpanan di tempat transit. Setiap kemasan luar yang terbuka atau rusak selama transportasi hendaklah langsung ditandai.

Pelabelan

26. Butir 26 - 30 berikut. Informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label, kecuali ketiadaan informasi tersebut dapat dijustifikasi, misal dengan penggunaan sistem pengacakan elektronis terpusat:
    a) nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti [kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinik dan apabila terjadi ketidaktersamaran dalam keadaan darurat];
    b) bentuk sediaan, cara pemberian obat, jumlah unit dosis, dan dalam hal uji klinik terbuka diperlukan nama/yang mengidentifikasi dan

Packaging

23. During packaging of investigational medicinal products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training.

24. Packaging and labelling of investigational medicinal products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mis-labelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.

25. The packaging must ensure that the investigational medicinal product remains in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible.

Labelling

26. Secions 26-30 that follow. The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system:

    a) name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);

    b) pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials*), the name/identifier and

kekuatan/potensi;
c) nomor bets dan/atau kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
d) kode referen uji klinik untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;
e) nomor identifikasi subjek uji klinik /nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan;
f) nama peneliti (bila tidak disebutkan pada butir a) atau d));
g) petunjuk penggunaan (referen dapat dilihat pada brosur atau dokumen lain) untuk subjek uji klinik atau orang yang diberikan obat);
h) pernyataan atau label “hanya untuk uji klinik” atau kalimat lain yang berarti sama;
i) kondisi penyimpanan;
j) periode penggunaan (tanggal masa pakai, tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang sesuai yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan menghindarkan pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
k) pernyataan “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut tidak untuk dibawa ke rumah oleh subjek uji untuk digunakan.

*) untuk uji ketersamaran tertutup, pelabelan hendaklah di mencantumkan "plasebo atau [nama/identitas] + [kekuatan/potensi]".

27. Alamat dan nomor telepon kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinik dan untuk ketidaktersamaran dalam keadaan darurat tidak perlu dicantumkan pada label apabila subjek uji klinik sudah diberikan brosur atau kartu yang merinci informasi tersebut dan telah diinstruksikan untuk selalu menyimpannya.

28. Keterangan tertentu hendaklah ditulis dalam bahasa resmi negara di mana obat uji klinik akan digunakan. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 26 hendaklah tercantum pada pengemas primer dan

strength/potency;
c) the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number;
f) the name of the investigator (if not included in (a) or (d));
g) directions for use (reference may be made to a leaflet or other administering the product);
h) “For clinical trial use only” or similar wording;
i) the storage conditions;
j) period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity; and
k) “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.

*) For closed blinded trials, the labelling should include a statement indicating “placebo or [name/identifier] + [strength/potency]”.

27. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency unblinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times.

28. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational medicinal product is to be used. The particulars listed in Section 26 should appear on the primary packaging and on the secondary packaging (except

sekunder (kecuali dalam hal yang diuraikan pada Butir 29 dan 30). Ketentuan tentang isi label pada kemasan primer dan sekunder. Bahasa lain dapat dicantumkan.

29. Bila produk diberikan kepada subjek uji klinik klinik atau personel yang memberikan (administering) obat dalam kemasan primer bersama dengan kemasan sekunder yang dimaksudkan supaya tetap bersama, dan pengemas sekunder memuat keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 26, informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label pengemas primer (atau alat bertutup lain yang berisi pengemas primer):
    a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
    b) bentuk sediaan, cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), jumlah unit dosis dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
    c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
    d) kode referen uji klinik untuk identifikasi uji, lokasi uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
    e) nomor identifikasi subjek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.

30. Jika pengemasan primer dalam bentuk kemasan blister atau unit kecil seperti ampul di mana keterangan yang diperlukan seperti yang dijelaskan pada Butir 26 tidak bisa dicantumkan, kemasan luar hendaklah diberi label yang mencantumkan keterangan tersebut. Label pada wadah langsung (kemasan primer) hendaklah mencantumkan:
    a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
    b) cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang meng-identifikasi dan

for the cases described in Sections 29 and 30). The requirements with respect to the contents of the label on the primary and secondary packaging. Other languages may be included.

29. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within aprimary packaging together with secondary packaging that is intended to remain together, and the secondary packaging carries the particulars listed in Section 26, the following information should be included on the label of the primary package (or any sealed dosing device that contains the primary packaging):
    a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
    b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency;
    c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
    d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; and
    e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.

30. If the primary packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in Section 26 cannot be displayed, outer packaging should be provided bearing a label with those particulars. The immediate container should nevertheless contain the following:
    a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
    b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/

kekuatan/potensi;
c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
d) kode referen uji klinik yang akan mengidentifikasi uji, lokasi uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
e) nomor identifikasi subjek uji/ nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.

31. Simbol atau gambar dapat dimasukkan untuk mengklarifikasi informasi tertentu yang disebutkan di atas. Informasi tambahan, peringatan dan/atau petunjuk penanganan dapat dicantumkan (misal label untuk produk sitotoksik atau untuk produk yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus).

32. Untuk uji klinik dengan karakteristik tertentu keterangan berikut hendaklah ditambahkan pada wadah asli tetapi tidak menutupi label asli:
- nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti; dan
- kode referen uji klinik untuk identifikasi tempat uji klinik, peneliti dan subjek uji klinik.

33. Bila diperlukan untuk mengubah masa pakai, label tambahan hendaklah dicantumkan pada obat uji klinik. Label tambahan ini hendaklah mencantumkan masa pakai baru dan nomor bets yang ditulis ulang. Untuk alasan pengendalian mutu, masa pakai tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal masa pakai lama namun tidak menutupi nomor bets asli. Kegiatan ini hendaklah dilakukan di sarana pembuatan yang tepat yang telah mendapatkan otorisasi dari institusi yang berwenang. Namun, apabila dijustifikasi, kegiatan tersebut dapat dilakukan di uji klinik oleh atau di bawah pengawasan apoteker di tempat uji klinik, atau sarjana kesehatan lain sesuai peraturan nasional. Bila tidak memungkinkan, hal tersebut dapat dilakukan oleh pemantau uji klinik yang sudah mendapatkan

potency;
c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; and
e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.

31. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings and/or handling instructions may be displayed (E.g. labels for cytotoxic products or for products requiring special storage conditions).

32. For clinical trials with certain characteristics the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling:
- name of sponsor, contract research organisation or investigator; and
- trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject.

33. If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal product. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch number. It may be superimposed on the old use-by date, but for quality control reasons, not on the original batch number. This operation should be performed at an appropriately authorised manufacturing site. However, when justified, it may be performed at the investigational site by or under the supervision of the clinical trial site pharmacist, or other health care professional in accordance with national regulations. Where this is not possible, it may be performed by the clinical trial monitor(s) who should be appropriately trained. The operation should be performed in accordance with GMP

pelatihan yang sesuai. Proses ini hendaklah dilakukan menurut prinsip CPOB, prosedur tetap yang spesifik dan sesuai kontrak, di mana aplikabel, hendaklah diperiksa oleh personel kedua. Penambahan label ini hendaklah didokumentasikan benar pada dokumentasi uji klinik dan catatan bets.

principles, specific and standard operating procedures and under contract, if applicable, and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in both the trial documentation and in the batch records.

PENGAWASAN MUTU

34. Karena proses produksi ini mungkin tidak dapat distandarisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian menjadi lebih penting lagi untuk menjamin tiap bets memenuhi spesifikasi

35. Pengawasan Mutu hendaklah dilakukan menurut Dokumen Spesifikasi Produk dan sesuai informasi yang ditentukan. Verifikasi keefektifan ketersamaran hendaklah dilakukan dan dicatat.

36. Sampel disimpan untuk memenuhi dua tujuan; pertama untuk memberikan contoh untuk pengujian analitis dan kedua untuk menyediakan spesimen produk jadi. Sampel dapat dibagi menjadi dua kategori:
    - sampel pembanding: sampel bets bahan awal, bahan pengemas, produk yang dikemas dalam pengemas primer atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan analisis apabila dibutuhkan. Bila stabilitas memungkinan, sampel pembanding dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali pabrik hendaklah disimpan; dan
    - sampel pertinggal: sampel yang telah dikemas dari satu bets atau produk jadi dari tiap pengemasan/periode uji. Sampel tersebut disimpan untuk tujuan identifikasi. Misal, tampilan, pengemasan, pelabelan, leaflet, nomor bets, tanggal kedaluwarsa jika dibutuhkan.

QUALITY CONTROL

34. As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets its specification

35. Quality control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the required information. Verification of the effectiveness of blinding should be performed and recorded.

36. Samples are retained to fulfil two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the finished product. Samples may therefore fall into two categories:
    - reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material, product contained in its primary packaging or finished product which is stored for the purpose of being analysed should the need arise. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates, which are transported outside of the manufacturer's control should be kept; and
    - retention sample: a sample of a packaged unit from a batch of finished product for each packaging run/trial period. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, leaflet, batch number, expiry date should the need arise.

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

Sampel pembanding dan sampel pertinggal obat yang diteliti, termasuk produk yang disamarkan hendaklah disimpan paling sedikit dua tahun setelah selesai atau dihentikan secara resmi uji klinik terakhir di mana bets digunakan, periode manapun yang lebih lama.

Hendaklah dipertimbangkan untuk menyimpan sampel pertinggal sampai laporan uji klinik sudah dibuat, untuk dapat mengonfirmasi identitas produk apabila terjadi hasil uji yang tidak konsisten dan menjadi bagian dari penelitian terhadap hasil uji tersebut.

37. Lokasi penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal hendaklah ditetapkan dalam Perjanjian Teknis antara sponsor dan pembuat dan hendaklah dapat diakses pihak berwenang setiap waktu yang tepat.

Jumlah sampel pembanding hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada bets sesuai dossier obat yang diteliti yang telah didaftarkan untuk persetujuan pelaksanaan uji klinik.

Dalam hal sampel pertinggal, penyimpanan informasi yang berkaitan dengan pengemasan akhir sebagai catatan tertulis atau catatan elektronik dapat diterima asalkan catatan tersebut memberikan cukup informasi. Dalam kasus yang disebut terakhir, sistem hendaklah memenuhi ketentuan pada Annex 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal.

In many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.

Reference and retention samples of investigational medicinal product, including blinded product should be kept for at least two years after completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used, whichever period is the longer.

Consideration should be given to keeping retention samples until the clinical report has been prepared to enable confirmation of product identity in the event of, and as part of an investigation into inconsistent trial results.

37. The storage location of Reference and Retention samples should be defined in a Technical Agreement between the sponsor and manufacturer(s) and should allow timely access by the competent authorities.

The reference *sample* should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the IMP dossier submitted for authorisation to conduct the clinical trial.

In the case of *retention samples*, it is acceptable to store information related to the final packaging as written or electronic records if such records provide sufficient information. In the case of the latter, the system should comply with the requirements of Annex 11 Reference and Retention Sample.

PELULUSAN BETS

38. Pelulusan obat uji klinik (lihat Butir 42) tidak boleh dilakukan sampai Kepala Pemastian Mutu menyatakan bahwa seluruh ketentuan telah dipenuhi. Kepala Pemastian Mutu hendaklah memerhatikan unsur yang dijelaskan pada Butir 39.

39. Penilaian tiap bets untuk sertifikasi sebelum pelulusan hendaklah mencakup tapi tidak terbatas pada hal-hal berikut:
    - catatan bets, termasuk laporan pengawasan, laporan pengujian selama-proses dan laporan pelulus-an yang membuktikan pemenuhan terhadap Dokumen Spesifikasi Produk, penyimpangan atau perubahan terencana dan tiap pemeriksaan atau uji tambahan sebagai konsekuensinya. Catatan bets hendaklah dilengkapi dan disahkan oleh personel berwenang menurut sistem mutu yang berlaku;
    - kondisi produksi;
    - status validasi dari fasilitas, proses dan metode;
    - pemeriksaan kemasan akhir;
    - bila relevan, hasil semua analisis atau uji yang dilakukan setelah barang diimpor;
    - laporan stabilitas;
    - sumber dan verifikasi kondisi penyimpanan dan pengangkutan;
    - laporan audit tentang sistem mutu industri farmasi;
    - dokumen yang menyatakan bahwa industri farmasi tersebut sudah mendapatkan izin untuk membuat obat uji klinik atau pembanding untuk ekspor oleh otoritas pengawas obat di negara pengekspor;
    - bila relevan, ketentuan Izin Edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB; dan
    - semua faktor lain yang menurut Kepala Pemastian Mutu relevan dengan mutu bets.

RELEASE OF BATCHES

38. Release of investigational medicinal products (see Section 42) should not occur until after the Authorised Person has certified that the relevant requirements have been met. The Authorised Person should take into account the elements listed in Section 39 as appropriate.

39. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:
    - batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorised to do so according to the quality system;
    - production conditions;
    - the validation status of facilities, processes and methods;
    - examination of finished packs;
    - where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation;
    - stability reports;
    - the source and verification of conditions of storage and shipment;
    - audit reports concerning the quality system of the manufacturer;
    - Documents certifying that the manufacturer is authorised to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export;
    - where relevant, regulatory requirements for Marketing Authorisation, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; and
    - all other factors of which the QP is aware that are relevant to the quality of the batch.

Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, industri farmasi pembuat produk, dan status izin edar produk (dengan atau tanpa izin edar, di Indonesia atau di negara lain) serta tahap pengembangan produk tersebut.

Sponsor hendaklah menjamin bahwa dalam pelulusan bets Kepala Pemastian Mutu memerhatikan bahwa unsur tersebut di atas konsisten dengan persyaratan yang ditetapkan. Lihat juga butir 43.

The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorisation, in the country or other countries) and its phase of development.

The sponsor should ensure that the elements taken into account by the Quality Assurance when certifying the batch are consistent with the required information. See also section 43.

40. Bila obat uji klinik dibuat dan dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan Kepala Pemastian Mutu, persyaratan pembuatan hendaklah diikuti sebagaimana mestinya.

40. Where investigational medicinal products are manufactured and packaged at different sites under the supervision of different Authorised Persons, recommendations should be followed as applicable.

41. Bila diperbolehkan oleh peraturan setempat, pengemasan atau pelabelan dilakukan di tempat peneliti, atau di bawah pengawasan apoteker uji klinik atau sarjana kesehatan lain yang sesuai dengan peraturan yang berlaku, Kepala Pemastian Mutu tidak perlu mengesahkan aktivitas pengemasan atau pelabelan tersebut. Namun demikian sponsor bertanggung jawab menjamin semua aktivitas dilakukan dan didokumentasikan memadai menurut prinsip CPOB dan hendaklah meminta saran mengenai hal di atas dari Kepala Pemastian Mutu.

41. Where, permitted in accordance with local regulations, packaging or labelling is carried out at the investigator site by, or under the supervision of a clinical trials pharmacist, or other health care professional as allowed in those regulations, the Quality Assurance is not required to certify the activity in question. The sponsor is nevertheless responsible for ensuring that the activity is adequately documented and carried out in accordance with the principles of GMP and should seek the advice of the Authorised Person in this regard.

PENGIRIMAN

42. Obat uji klinik hendaklah tetap berada di bawah kendali Sponsor sampai setelah menyelesaikan prosedur sertifikasi dan pelulusan oleh Kepala Pemastian Mutu setelah memenuhi persyaratan yang relevan. Sponsor hendaklah memastikan bahwa rincian yang ditetapkan dalam permohonan uji klinik dan dipertimbangkan oleh Kepala Pemastian Mutu adalah konsisten yang pada akhirnya diterima Badan POM. Pengaturan yang sesuai untuk

SHIPPING

42. Investigational medicinal products should remain under the control of the Sponsor until after completion of a two-step procedure: certification by the Authorised Person; and release following fulfilment of the relevant requirements. The Sponsor should ensure that the details set out in the clinical trial application and considered by the Authorised Person are consistent withwhat is finally accepted by the Competent Authorities. Suitable arrangements to meet this requirement

memenuhi persyaratan ini hendaklah ditetapkan. Secara praktis, Pengaturan ini dapat dilakukan sebaik-baiknya melalui proses pengendalian perubahan untuk Dokumen Spesifikasi Produk dan ditetapkan dalam Perjanjian Teknis antara Kepala Pemastian Mutu dan Sponsor.

should be established. In practical terms, this can best be achieved through a change control process for the Product Specification File and defined in a Technical Agreement between the Authorised Person and the Sponsor.

Kedua langkah tersebut hendaklah dicatat dan disimpan dalam file uji klinik yang relevan yang dimiliki oleh atau atas nama sponsor.

Both steps should be recorded and retained in the relevant trial files held by or on behalf of the sponsor.

43. Pengiriman obat uji klinik hendaklah dilakukan sesuai instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.

43. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.

44. Prosedur penghapusan kode hendaklah tersedia untuk personel penanggung jawab yang ditunjuk sebelum obat uji klinik dikirim ke lokasi peneliti.

44. De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible personnel before investigational medicinal products are shipped to the investigator site.

45. Inventaris rinci pengiriman yang dilakukan oleh industri farmasi atau importir hendaklah disimpan. Catatan inventaris hendaklah mencantumkan identitas penerima produk.

45. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should particularly mention the addressees' identification.

46. Pemindahan obat uji klinik dari satu tempat ke tempat uji klinik lain hendaklah merupakan suatu pengecualian. Pemindahan tersebut hendaklah diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali industri farmasi, misal melalui laporan pemantauan uji klinik dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji klinik asal hendaklah dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pemindahan dan saran dari Kepala Pemastian Mutu hendaklah diminta. Produk hendaklah dikembalikan ke industri farmasi atau industri lain yang telah disertifikasi, jika perlu untuk dilabel ulang dan, disertifikasi oleh Kepala Pemastian Mutu. Catatan hendaklah disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusuran.

46. Transfers of investigational medicinal products from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer, through for example, trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site should be reviewed as part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the Authorised Person should be sought. The product should be returned to the manufacturer, or another authorised manufacturer for re-labelling, if necessary, and certification by a Authorised Person. Records should be retained and full traceability ensured.

KELUHAN

47. Kesimpulan dari tiap investigasi yang dilaksanakan terkait keluhan yang mungkin timbul dari masalah mutu produk hendaklah didiskusikan antara industri farmasi atau importir dan sponsor (jika berbeda). Dalam hal ini hendaklah melibatkan Kepala Pemastian Mutu dan mereka yang bertanggung jawab dalam uji klinik bersangkutan untuk menilai setiap dampak potensial terhadap uji klinik pengembangan produk dan subjek uji klinik.

COMPLAINTS

47. The conclusions of any investigation carried out in relation to a complaint which could arise from the quality of the product should be discussed between the manufacturer or importer and the sponsor (if different). This should involve the Authorised Person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.

PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN PRODUK

Penarikan Produk

48. Prosedur untuk menarik kembali obat uji klinik dan mendokumentasinya hendaklah disetujui oleh sponsor, bekerja sama dengan pihak pabrik atau importir jika berbeda. Peneliti dan pemantau hendaklah memahami kewajiban mereka sesuai yang tercantum dalam prosedur penarikan.

49. Sponsor hendaklah memastikan bahwa pemasok pembanding atau produk lain yang digunakan dalam uji klinik memiliki sistem untuk mengomunikasikan kepada sponsor, untuk menarik produk yang dipasok.

RECALLS AND RETURNS

Recalls

48. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this retrieval should be agreed by the sponsor, in collaboration with the manufacturer or importer where different. The investigator and monitor need to understand their obligations under the retrieval procedure.

49. The Sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the Sponsor the need to recall any product supplied.

Produk yang dikembalikan

50. Obat uji klinik hendaklah dikembalikan dalam kondisi yang disetujui seperti yang ditetapkan sponsor dan diuraikan dalam prosedur tertulis yang disetujui.

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

Returns

50. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures.

51. Returned investigational medicinal products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of the returned medicinal products should be kept.

PEMUSNAHAN

52. Sponsor bertanggung jawab terhadap pemusnahan obat uji klinik yang tidak digunakan dan/atau dikembalikan. Obat uji klinik tidak boleh dimusnahkan sebelum mendapatkan persetujuan tertulis dari sponsor.

53. Jumlah pengiriman, penggunaan dan pemulihan obat yang diteliti hendaklah dicatat, direkonsiliasi dan diverifikasi oleh atau atas nama sponsor untuk tiap tempat uji klinik dan tiap periode uji. Pemusnahan obat uji klinik yang tidak digunakan hendaklah dilakukan di tiap tempat uji klinik atau setelah berakhirnya periode uji, setelah semua penyimpangan telah diinvestigasi dan dijelaskan secara memuaskan dan hasil rekonsiliasi diterima. Catatan kegiatan pemusnahan hendaklah dibuat sedemikian rupa sehingga semua tahap kegiatan dapat dipertanggungjawabkan. Catatan tersebut hendaklah disimpan oleh sponsor.

54. Hendaklah diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan obat obat uji klinik. Dokumen tersebut hendaklah mengidentifikasi secara jelas, atau memudahkan ketertelurusan bets dan/atau nomor subjek uji klinik yang terlibat dan jumlah sebenarnya obat uji klinik yang dimusnahkan.

DESTRUCTION

52. The Sponsor is responsible for the destruction of unused and/or returned investigational medicinal products. Investigational medicinal products should therefore not be destroyed without prior written authorisation by the Sponsor.

53. The delivered, used and recovered quantities of product should be recorded, reconciled and verified by or on behalf of the sponsor for each trial site and each trial period. Destruction of unused investigational medicinal products should be carried out for a given trial site or a given trial period only after any discrepancies have been investigated and satisfactorily explained and the reconciliation has been accepted. Recording of destruction operations should be carried out in such a manner that all operations may be accounted for. The records should be kept by the Sponsor.

54. When destruction of investigational medicinal products takes place a dated certificate of, or receipt for destruction, should be provided to the sponsor. These documents should clearly identify, or allow traceability to, the batches and/or patient numbers involved and the actual quantities destroyed.

GLOSARIUM

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

GLOSSARY

Product Specification File
A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational medicinal product.

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

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

Blinding
A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-binding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

In relation to an investigational medicinal product, blinding means the deliberate disguising of the identity of the product in accordance with the instructions of the sponsor. Unblinding means the disclosure of the identity of blinded products.

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

Investigational medicinal product
A pharmaceutical dosage form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

Order
Instruksi untuk memproses, mengemas dan/atau mengirimkan sejumlah unit obat uji klinik.

Order
Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).

Peneliti
Seseorang yang bertangggung 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.

Investigator
A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.

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

Randomisation
The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

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

Randomisation Code
A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.

Pengiriman
Proses pengemasan untuk pengiriman dan proses pengiriman produk yang dipesan untuk uji klinik.

Shipping
The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.

Produk pembanding
Produk yang masih dalam pengembangan atau produk yang telah dipasarkan (kontrol aktif) atau plasebo, yang digunakan sebagai pembanding dalam uji klinik

Comparator product
An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

Produsen / importir Obat yang Diteliti
Setiap pemilik otorisasi untuk melakukan pembuatan/importasi.

Manufacturer/importer of Investigational Medicinal Products
Any holder of the authorisation to manufacture/import**.**

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.

Clinical trial
Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.

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

Sponsor
A company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

ANEKS 7

SISTEM KOMPUTERISASI

PRINSIP

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

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

UMUM

1. Manajemen Risiko

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

2. Personel

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

ANNEX 7

COMPUTERISED SYSTEMS

PRINCIPLE

This annex applies to all forms of computerised systems used as part of a GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfil certain functionalities.

The application should be validated; IT infrastructure should be qualified. Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or Quality Assurance. There should be no increase in the overall risk of the process.

GENERAL

1. Risk Management

Risk management should be applied throughout the lifecycle of the computerised system taking into account patient safety, data integrity and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system.

2. Personnel

There should be close cooperation between all relevant personnel such as Process Owner, System Owner, Authorised Persons and IT. All personnel should have appropriate qualifications, level of access and defined responsibilities to carry out their assigned duties.

3. Pemasok dan Penyedia Jasa

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

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

3.3 Dokumentasi yang disertakan dengan produk *commercial off-the-shelf* hendaklah dikaji oleh Pengguna Berwenang untuk memastikan bahwa persyaratan pengguna terpenuhi.

3.4 Sistem mutu dan informasi audit yang berkaitan dengan pemasok atau pengembang perangkat lunak dan sistem yang diterapkan hendaklah tersedia bagi inspektur berdasarkan permintaan.

3. Suppliers and Service Providers

3.1 When third parties (e.g. suppliers, service providers) are used e.g. to provide, install, configure, integrate, validate, maintain (e.g. via remote access), modify or retain a computerised system or related service or for data processing, formal agreements must exist between the manufacturer and any third parties, and these agreements should include clear statements of the responsibilities of the third party. IT-departments should be considered analogous.

3.2 The competence and reliability of a supplier are key factors when selecting a product or service provider. The need for an audit should be based on a risk assessment.

3.3 Documentation supplied with commercial off-the-shelf products should be reviewed by Regulated Users to check that user requirements are fulfilled.

3.4 Quality system and audit information relating to suppliers or developers of software and implemented systems should be made available to inspectors on request.

FASE PROYEK

4. Validasi

4.1 Dokumentasi dan laporan validasi hendaklah mencakup langkah-langkah yang relevan dalam siklus hidup. Industri farmasi hendaklah dapat menjustifikasi standar mereka, protokol, kriteria keberterimaan, prosedur dan catatan

PROJECT PHASE

4. Validation

4.1 The validation documentation and reports should cover the relevant steps of the life cycle. Manufacturers should be able to justify their standards, protocols, acceptance criteria, procedures and records based on their risk assessment.

berdasarkan penilaian risiko mereka.

4.2 Dokumentasi validasi hendaklah mencakup catatan pengendalian perubahan (jika ada) dan laporan tiap penyimpangan yang diamati selama proses validasi.

4.2 Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the validation process.

4.3 Daftar termutakhir semua sistem yang relevan dan fungsionalitas CPOB mereka (persediaan) hendaklah tersedia.

4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available.

4.4 Untuk sistem kritis, deskripsi sistem termutakhir yang merinci pengaturan fisik dan *logical*, aliran data dan *interfaces* dengan sistem atau proses lain, prasyarat perangkat keras dan perangkat lunak, dan tindakan pengamanan hendaklah tersedia.

4.4 For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available.

4.5 Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) hendaklah menguraikan fungsi sistem komputerisasi yang diperlukan dan didasarkan pada penilaian risiko terdokumentasi dan dampak terhadap CPOB. Kebutuhan pengguna hendaklah dapat ditelusuri sepanjang siklus hidup.

4.5 User Requirements Specifications (URS) should describe the required functions of the computerised system and be based on documented risk assessment and GMP impact. User requirements should be traceable throughout the life-cycle.

4.6 Pengguna Berwenang hendaklah menjalankan semua langkah yang dibutuhkan untuk memastikan bahwa sistem telah dikembangkan menurut Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat. Pemasok hendaklah dinilai dengan tepat.

4.6 The Regulated User should take all reasonable steps to ensure that the system has been developed in accordance with an appropriate Pharmaceutical Quality System. The supplier should be assessed appropriately.

4.7 Untuk validasi sistem komputerisasi yang dibuat berdasarkan pesanan atau sistem yang disesuaikan dengan kebutuhan hendaklah tersedia proses yang memastikan penilaian formal dan pelaporan kualitas dan kinerja untuk semua tahap siklus-hidup sistem.

4.7 For the validation of bespoke or customised computerised systems there should be a process in place that ensures the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of the system.

4.8 Bukti metode uji dan skenario uji yang sesuai hendaklah tersedia. Limit parameter sistem (proses), limit data dan penanganan kesalahan hendaklah dipertimbangkan secara

4.8 Evidence of appropriate test methods and test scenarios should be demonstrated. Particularly, system (process) parameter limits, data limits and error handling should

khusus. Perangkat uji otomatis dan lingkungan uji hendaklah memiliki penilaian yang memadai dan terdokumentasi.

4.9 Jika data dipindahkan ke format atau sistem data lain, validasi hendaklah mencakup pengecekan bahwa data tidak berubah nilainya dan/atau makna selama proses pemindahan tersebut.

be considered. Automated testing tools and test environments should have documented assessments for their adequacy.

4.9 If data are transferred to another data format or system, validation should include checks that data are not altered in value and/or meaning during this migration process.

FASE OPERASIONAL

OPERATIONAL PHASE

5. Data

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

5. Data

Computerised systems exchanging data electronically with other systems should include appropriate built-in checks for the correct and secure entry and processing of data, in order to minimize the risks.

6. Pemeriksaan Akurasi

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

6. Accuracy Checks

For critical data entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the data. This check may be done by a second operator or by validated electronic means. The criticality and the potential consequences of erroneous or incorrectly entered data to a system should be covered by risk management.

7. Penyimpanan Data

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

7.2 *Back-up* data yang relevan hendaklah dilakukan secara teratur. Integritas dan akurasi data *back-up* dan kemampuan untuk

7. Data Storage

7.1 Data should be secured by both physical and electronic means against damage. Stored data should be checked for accessibility, readability and accuracy. Access to data should be ensured throughout the retention period.

7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be

mengembalikan data hendaklah diperiksa selama validasi dan dipantau secara berkala.

8. Cetakan

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

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

9. *Audit Trails*

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

10. Manajemen Perubahan dan Konfigurasi

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

11. Evaluasi berkala

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

checked during validation and monitored periodically.

8. Printouts

8.1 It should be possible to obtain clear printed copies of electronically stored data.

8.2 For records supporting batch release it should be possible to generate printouts indicating if any of the data has been changed since the original entry.

9. Audit Trails

Consideration should be given, based on a risk assessment, to building into the system the creation of a record of all GMP-relevant changes and deletions (a system generated "audit trail"). For change or deletion of GMP-relevant data the reason should be documented. Audit trails need to be available and convertible to a generally intelligible form and regularly reviewed.

10. Change and Configuration Management

Any changes to a computerised system including system configurations should only be made in a controlled manner in accordance with a defined procedure.

11. Periodic Evaluation

Computerised systems should be periodically evaluated to confirm that they remain in a valid state and are compliant with GMP. Such evaluations should include, where appropriate, the current range of functionality, deviation records, incidents, problems, upgrade history, performance, reliability, security and validation status reports.

12. Keamanan

12.1 Kontrol fisik dan/atau *logical controls* hendaklah tersedia untuk membatasi akses terhadap sistem komputerisasi kepada personel yang berwenang. Metode yang tepat untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk ke sistem dapat mencakup penggunaan kunci, kartu pas, kode pribadi dengan kata sandi, biometrik, akses terbatas ke peralatan komputer dan area penyimpanan data.

12.2 Tingkat pengendalian keamanan tergantung pada kekritisan sistem komputerisasi.

12.3 Penciptaan, perubahan, dan pembatalan otorisasi akses hendaklah dicatat.

12.4 Sistem manajemen data dan dokumen hendaklah dirancang untuk mencatat identitas operator yang masuk, mengubah, mengonfirmasikan atau menghapus data termasuk tanggal dan waktu.

13. Manajemen Insiden

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

14. Tanda Tangan Elektronik

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

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

12. Security

12.1 Physical and/or logical controls should be in place to restrict access to computerised system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, restricted access to computer equipment and data storage areas.

12.2 The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system.

12.3 Creation, change, and cancellation of access authorisations should be recorded.

12.4 Management systems for data and for documents should be designed to record the identity of operators entering, changing, confirming or deleting data including date and time.

13. Incident Management

All incidents, not only system failures and data errors, should be reported and assessed. The root cause of a critical incident should be identified and should form the basis of Corrective Action - Preventive Actions (CAPA).

14. Electronic Signature

Electronic records may be signed electronically. Electronic signatures are expected to:

a. have the same impact as hand-written signatures within the boundaries of the company;
b. be permanently linked to their respective record; and
c. include the time and date that they were applied.

15. Pelulusan Bets

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

16. Keberlanjutan Bisnis

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

17. Pengarsipan

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

GLOSARIUM

Aplikasi
Perangkat lunak terpasang pada "*platform*"/ perangkat keras tertentu yang menyediakan fungsionalitas spesifik.

15. Batch release

When a computerised system is used for recording certification and batch release, the system should allow only authorised persons (related to each processing step) to certify the release of the batches and it should clearly identify and record the person releasing or certifying the batches. This should be performed using an electronic signature.

16. Business Continuity

For the availability of computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity of support for those processes in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system). The time required to bring the alternative arrangements into use should be based on risk and appropriate for a particular system and the business process it supports. These arrangements should be adequately documented and tested.

17. Archiving

Data may be archived. This data should be checked for accessibility, readability and integrity. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested.

GLOSSARY

Application
Software installed on a defined platform/hardware providing specific functionality.

Berdasarkan pesanan/sistem yang disesuaikan pada kebutuhan
Sistem komputerisasi yang didesain secara individual disesuaikan dengan proses bisnis yang spesifik.

Bespoke/Customised computerised system
A computerised system individually designed to suit a specific business process.

***Commercial off the shelf software* (*COTS*)**
Perangkat lunak yang tersedia secara komersial, di mana kesesuaian penggunaannya dibuktikan melalui spectrum yang luas dari para pengguna.

Commercial off the shelf software (COTS)
Software commercially available, whose fitness for use is demonstrated by a broad spectrum of users.

Infrastruktur *IT*
Perangkat keras dan perangkat lunak seperti perangkat lunak jaringan dan sistem operasi, yang memungkinkan aplikasi berfungsi.

IT Infrastructure
The hardware and software such as networking software and operation systems, which makes it possible for the application to function.

Pemilik proses
Personel yang bertanggung jawab atas proses bisnis.

Process owner
The person responsible for the business process.

Pemilik sistem
Personel yang bertanggung jawab atas ketersediaan, dan pemeliharaan sistem komputerisasi dan untuk keamanan data yang ada pada sistem itu.

System owner
The person responsible for the availability, and maintenance of a computerised system and for the security of the data residing on that system.

Pihak ketiga
Pihak yang tidak dikelola secara langsung oleh pemegang izin edar dan / atau izin impor.

Third party
Parties not directly managed by the holder of the manufacturing and/or import authorisation.

Siklus hidup
Seluruh fase dalam keberadaan sistem mulai dari kebutuhan awal sampai akhir penggunaan termasuk desain, spesifikasi, pemrograman, pengujian, instalasi, operasi, dan pemeliharaan.

Life cycle
All phases in the life of the system from initial requirements until retirement including design, specification, programming, testing, installation, operation, and maintenance.

ANEKS 8

CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK

BAB 1
PENDAHULUAN

TUJUAN

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

Pada Aneks ini istilah "pembuatan" mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari BAO dan pengawasan terkait. Pada Aneks ini, istilah "hendaklah" menyatakan rekomendasi yang diharapkan untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut aneks lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

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

Aneks ini tidak ditujukan untuk menetapkan persyaratan registrasi atau memodifikasi

ANNEX 8

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

CHAPTER 1
INTRODUCTION

OBJECTIVE

This Annex is intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that APIs meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In this Annex the term "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls. In this Annex the term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP), or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

This Annex as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in the manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by national laws.

This Annex is not intended to define registration requirements or modify

persyaratan farmakope dan tidak memengaruhi kewenangan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) untuk menetapkan persyaratan registrasi terkait BAO dalam konteks wewenang untuk memberikan ijin edar/ijin pembuatan. Seluruh komitmen terhadap dokumen registrasi harus dipenuhi.

pharmacopoeial requirements and does not affect the ability of the National Agency of Drug and Food Control (Badan POM) to establish specific registration requirements regarding APIs within the context of marketing/manufacturing authorizations. All commitments in registration documents must be met.

Ruang Lingkup

Aneks ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk obat untuk manusia. Aneks ini juga berlaku untuk pembuatan BAO steril hanya sampai pada tahap akhir sebelum BAO dibuat steril. Sterilisasi dan proses aseptik untuk mendapatkan BAO steril tidak dicakup dalam Aneks ini, namun hendaklah dilakukan sesuai dengan CPOB termasuk Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

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

Aneks ini tidak mencakup darah utuh dan plasma karena Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia menjelaskan persyaratan rinci untuk pengambilan dan pengujian darah. Namun, Aneks ini mencakup BAO yang dibuat dengan menggunakan darah atau plasma sebagai bahan awal. Sebagai tambahan, Aneks ini tidak berlaku untuk produk ruahan yang dikemas, namun berlaku untuk seluruh bahan awal aktif lain yang belum dijelaskan pada Aneks 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi Untuk Penggunaan Manusia, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka yang mencakup pedoman tambahan untuk jenis BAO tertentu dapat ditemukan.

Scope

This Annex applies to the manufacture of APIs for medicinal products for human use. It applies to the manufacture of sterile APIs only up to the point immediately prior to the APIs being rendered sterile. The sterilization and aseptic processing of sterile APIs are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guideline of GMP as laid down in national legislations and interpreted in the Guideline on including its Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

This Annex covers APIs that are manufactured by chemical synthesis, extraction, cell culture/fermentation, recovery from natural sources, or any combination of these processes. Specific guidance for APIs manufactured by cell culture/fermentation is described in Chapter 18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/ Fermentation.

This Annex excludes whole blood and plasma as the Annex 5 Manufacture of Products Derivied from Human Blood and Plasma lays down the detailed requirements for the collection and testing of blood. However, it does include APIs that are produced using blood or plasma as raw materials. Finally, the Annex does not apply to bulk-packaged medicinal products. It applies to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annex 2 Manufacture Of Biological Medicinal Substances And Products For Human Use, Annex 3 Manufacture of Medicinal Gases and Annex 9 Manufacture of Radiopharmaceuticals where supplementary guidance for certain types of API may be found.

Bab 19 BAO yang Digunakan dalam Uji Klinik berisi panduan yang hanya berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan untuk pembuatan obat uji klinik.

Pabrik pembuat hendaklah menetapkan dan mendokumentasikan landasan untuk tahap permulaan produksi BAO. Untuk proses sintesis, hal ini dikenal sebagai tahap “bahan awal BAO” mulai digunakan dalam proses. Untuk proses lain (misalnya fermentasi, ekstraksi, purifikasi dan lain sebagainya) landasan ini hendaklah ditetapkan berdasarkan kasus demi kasus. Tabel 1 adalah panduan untuk tahap di mana lazimnya bahan awal BAO mulai digunakan dalam proses.

Mulai tahap ini sampai seterusnya CPBBAOB, sesuai yang ditetapkan dalam Aneks ini, hendaklah diterapkan pada tahap pembuatan produk antara dan/atau BAO. Hal ini termasuk validasi tahap proses kritis yang ditetapkan berdasarkan dampak terhadap mutu BAO. Namun, hendaklah dicatat fakta bahwa validasi tahap proses yang dipilih oleh pabrik pembuat tidak selalu terbatas pada tahap kritis.

Panduan dalam dokumen ini lazimnya diterapkan pada langkah yang ditunjukkan dengan warna abu-abu dalam Tabel 1. Hal ini tidak berarti bahwa semua langkah yang ditunjukkan harus dilaksanakan. Kepatuhan penerapan CPBBAOB pada pembuatan BAO hendaklah meningkat sejalan dengan proses sejak tahap awal pembuatan BAO sampai tahap akhir, purifikasi dan pengemasan. Proses fisik BAO, misal granulasi, penyalutan atau manipulasi fisik dari ukuran partikel (misal penghalusan, mikronisasi) hendaklah dilakukan setidaknya sesuai standar pedoman ini. Pedoman CPBBAOB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAO yang ditetapkan mulai digunakan.

Chapter 19 APIs for Use in Clinical Trials contains guidance that only applies to the manufacture of APIs used in the production of investigational medicinal products.

The manufacturer should designate and document the rationale for the point at which production of the API begins. For synthetic processes, this is known as the point at which "API Starting Materials" are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction, purification, etc), this rationale should be established on a case-by-case basis. Table 1 gives guidance on the point at which the API Starting Material is normally introduced into the process.

From this point on, appropriate GMP as defined in this Guide should be applied to these intermediate and/or API manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the API. However, it should be noted that the fact that a manufacturer chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical.

The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in gray in Table 1. It does not imply that all steps shown should be completed. The stringency of GMP in API manufacturing should increase as the process proceeds from early API steps to final steps, purification, and packaging. Physical processing of APIs, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling, micronizing), should be conducted at least to the standards of this Guide. This GMP Guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined "API Starting Material".

Tabel 1: Aplikasi untuk Panduan Pembuatan BAO

Jenis Pembuatan	Penerapan ankes 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

Peningkatan Persyaratan CPBBAOB

Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to step (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, Mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction (s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plant	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ Comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
“Classical” Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing GMP Requirement

BAB 2
MANAJEMEN MUTU

PRINSIP

2.1 Mutu hendaklah menjadi tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan.

2.2 Tiap pabrik pembuat hendaklah mengadakan, mendokumentasikan dan menerapkan sistem yang efektif untuk mengelola mutu yang melibatkan partisipasi aktif manajemen dan personel pembuatan yang tepat.

2.3 Sistem untuk mengelola mutu hendaklah mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya serta kegiatan yang dibutuhkan untuk memastikan keyakinan bahwa BAO akan memenuhi spesifikasi yang dimaksud dalam hal mutu dan kemurnian. Semua kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan.

2.4 Hendaklah terdapat suatu unit mutu yang independen dari produksi dan memenuhi tanggung jawab pemastian mutu dan pengawasan mutu. Dalam hal ini unit pemastian mutu dan pengawasan mutu dapat dalam bentuk terpisah atau perorangan atau kelompok, tergantung dari ukuran dan struktur organisasi.

2.5 Personel yang berwenang untuk meluluskan produk antara dan BAO hendaklah ditentukan.

2.6 Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.

2.7 Tiap penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Penyimpangan kritis hendaklah diselidiki dan penyelidikan serta

CHAPTER 2
QUALITY MANAGEMENT

PRINCIPLE

2.1 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

2.2 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

2.3 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

2.4 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

2.5 The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified.

2.6 All quality related activities should be recorded at the time they are performed.

2.7 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the investigation and its conclusions should be documented.

kesimpulannya hendaklah didokumentasikan.

2.8 Tidak boleh ada bahan diluluskan atau digunakan sebelum evaluasi lengkap dengan hasil memuaskan oleh unit mutu kecuali terdapat sistem yang tepat yang memungkinkan untuk penggunaan semacam itu (misal pelulusan dalam status karantina seperti yang dijelaskan pada Butir 10.3 atau penggunaan bahan baku atau produk antara sambil menunggu penyelesaian evaluasi).

2.9 Hendaklah tersedia prosedur untuk memberitahukan secara tepat waktu kepada manajemen penanggung jawab sehubungan dengan inspeksi oleh Badan POM, defisiensi CPBBAOB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan dengan mutu, penarikan produk, tindakan oleh Badan POM dan lain-lain).

Tanggung Jawab Unit Mutu

2.10 Unit mutu hendaklah dilibatkan dalam semua hal yang berkaitan dengan mutu.

2.11 Unit mutu hendaklah mengkaji dan menyetujui semua dokumen yang berkaitan dengan mutu.

2.12 Tanggung jawab utama unit mutu yang independen tidak boleh didelegasikan. Tanggung jawab tersebut hendaklah dijelaskan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:

a) meluluskan atau menolak BAO. Meluluskan atau menolak produk antara untuk penggunaan di luar pengawasan perusahaan pembuat;
b) mengadakan suatu sistem untuk meluluskan atau menolak bahan baku, produk antara, bahan pengemas dan label;
c) mengkaji catatan bets produksi dan catatan laboratorium

2.8 No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in Section 10.3 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).

2.9 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of Badan POM inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, Badan POM actions, etc.).

Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.10 The quality unit(s) should be involved in all quality-related matters.

2.11 The quality unit(s) should review and approve all appropriate quality-related documents.

2.12 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:

a) releasing or rejecting all APIs. Releasing or rejecting intermediates for use outside the control of the manufacturing company;
b) establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials;
c) reviewing completed batch production and laboratory control

pengawasan mutu yang telah selesai terutama pada tahap proses kritis sebelum pelulusan BAO untuk distribusi;

d) memastikan bahwa penyimpangan kritis diselidiki dan diselesaikan;
e) menyetujui semua spesifikasi dan prosedur produksi induk;
f) menyetujui semua prosedur yang berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO;
g) memastikan audit internal (inspeksi diri) dilakukan;
h) menyetujui pabrik pembuat produk antara dan BAO berdasarkan kontrak;
i) menyetujui perubahan yang berpotensi memengaruhi mutu produk antara atau BAO;
j) mengkaji dan menyetujui protokol dan laporan validasi;
k) memastikan bahwa keluhan yang berkaitan dengan mutu diselidiki dan diselesaikan;
l) memastikan bahwa sistem yang efektif digunakan untuk perawatan dan kalibrasi peralatan kritis;
m) memastikan bahwa bahan diuji dengan tepat dan hasil uji dilaporkan;
n) memastikan ketersediaan data stabilitas yang sesuai untuk mendukung pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa dan kondisi penyimpanan BAO dan/atau produk antara; dan
o) melakukan pengkajian mutu produk (seperti yang didefinisikan pada Butir 2.16 – 2.17).

Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi

2.13 Tanggung jawab untuk kegiatan produksi hendaklah diuraikan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
a) menyiapkan, mengkaji, mengesahkan dan mendistribusikan instruksi (catatan bets) untuk produksi produk antara atau BAO sesuai prosedur tertulis;

records of critical process steps before release of the API for distribution;

d) making sure that critical deviations are investigated and resolved;
e) approving all specifications and master production instructions;
f) approving all procedures impacting the quality of intermediates or APIs;
g) making sure that internal audits (self-inspections) are performed;
h) approving intermediate and API contract manufacturers;
i) approving changes that potentially impact intermediate or API quality;
j) reviewing and approving validation protocols and reports;
k) making sure that quality related complaints are investigated and resolved;
l) making sure that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment;
m) making sure that materials are appropriately tested and the results are reported;
n) making sure that there is stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs and/or intermediates where appropriate; and
o) performing product quality reviews (as defined in Section 2.16 – 2.17).

Responsibility for Production Activities

2.13 The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:
a) preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures;

b) memproduksi BAO dan, bila perlu, produk antara sesuai instruksi (catatan bets) yang telah disetujui sebelumnya;
c) mengkaji semua catatan bets produksi dan memastikan bahwa catatan tersebut telah lengkap dan ditandatangani;
d) memastikan bahwa semua penyimpangan produksi dilaporkan dan dievaluasi serta penyimpangan kritis diselidiki dan kesimpulan dicatat;
e) memastikan bahwa fasilitas produksi telah bersih dan bila perlu didisinfeksi;
f) memastikan bahwa kalibrasi yang dibutuhkan dilaksanakan dan catatannya disimpan;
g) memastikan bahwa bangunan-fasilitas serta peralatan dirawat dan catatan disimpan;
h) memastikan bahwa protokol dan laporan validasi dikaji dan disetujui;
i) mengevaluasi usulan perubahan produk, proses atau peralatan; dan
j) memastikan bahwa fasilitas dan peralatan baru dan, bila perlu, peralatan hasil modifikasi telah dikualifikasi.

b) producing APIs and, when appropriate, intermediates according to preapproved instructions;
c) reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;
d) making sure that all production deviations are investigated and the conclusions are recorded;
e) making sure that production facilities are clean and when appropriate disinfected;
f) making sure that the necessary calibrations are performed and records kept;
g) making sure that the premises and equipment are maintained and records kept;
h) making sure that validation protocols and reports are reviewed and approved;
i) evaluating proposed changes in product, process or equipment; and
j) making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.

Audit Internal (Inspeksi Diri)

2.14 Dalam rangka memverifikasi pemenuhan terhadap persyaratan CPBBAOB hendaklah dilakukan audit internal secara berkala sesuai jadwal yang telah disetujui.

2.15 Temuan audit dan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan serta disampaikan kepada manajemen penanggungjawab perusahaan untuk menjadi perhatiannya. Tindakan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

Internal Audits (Self Inspection)

2.14 In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits should be performed in accordance with an approved schedule.

2.15 Audit findings and corrective actions should be documented and brought to the attention of responsible management of the firm. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

Pengkajian Mutu Produk

2.16 Pengkajian mutu BAO secara berkala hendaklah dilaksanakan dengan tujuan untuk memverifikasi konsistensi proses. Pengkajian ini hendaklah dilaksanakan tiap tahun dan didokumentasikan serta hendaklah mencakup paling sedikit:

a) pengkajian hasil pengawasan-selama-proses yang kritis;
b) pengkajian semua bets yang gagal memenuhi spesifikasi yang ditetapkan;
c) pengkajian semua penyimpangan kritis atau ketidaksesuaian dan penyelidikan terkait;
d) pengkajian tiap perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
e) pengkajian hasil program pemantauan stabilitas;
f) pengkajian produk kembalian, keluhan dan penarikan produk terkait mutu; dan
g) pengkajian apakah tindakan perbaikan telah memadai.

2.17 Hasil pengkajian tersebut hendaklah dievaluasi dan dibuat penilaian apakah tindakan perbaikan atau validasi ulang perlu dilakukan. Alasan untuk tindakan perbaikan tersebut hendaklah didokumentasikan. Tindakan perbaikan yang disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

Product Quality Review

2.16 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:

a) a review of critical in-process control and critical API test results;
b) a review of all batches that failed to meet established specification(s);
c) a review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
d) d) a review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
e) a review of results of the stability monitoring program;
f) a review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
g) a review of adequacy of corrective actions.

2.17 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

BAB 3
PERSONALIA

Kualifikasi Personel

3.1 Hendaklah tersedia personel dalam jumlah yang cukup, terkualifikasi dengan pendidikan, pelatihan dan/atau pengalaman yang tepat untuk melakukan dan mengawasi pembuatan produk antara dan BAO.

3.2 Tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditetapkan secara tertulis.

3.3 Pelatihan hendaklah dilakukan secara berkala oleh personel yang terkualifikasi dan hendaklah meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBBAOB yang berkaitan dengan fungsi karyawan tersebut. Catatan pelatihan hendaklah disimpan. Pelatihan hendaklah dinilai secara berkala.

Higiene Perorangan

3.4 Personel hendaklah menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.

3.5 Personel hendaklah mengenakan pakaian bersih dan sesuai untuk kegiatan pembuatan di mana mereka terlibat dan bila perlu, pakaian ini hendaklah diganti. Pakaian pelindung tambahan, seperti penutup kepala, wajah, tangan dan lengan hendaklah dikenakan jika diperlukan, untuk melindungi produk antara dan BAO dari kontaminasi.

3.6 Personel hendaklah menghindari kontak langsung dengan produk antara atau BAO.

3.7 Merokok, makan, minum, mengunyah dan menyimpan makanan hendaklah dibatasi pada area tertentu yang telah ditetapkan yang terpisah dari area pembuatan.

CHAPTER 3
PERSONNEL

Personnel Qualifications

3.1 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.

3.2 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.

3.3 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

Personnel Hygiene

3.4 Personnel should practice good sanitation and health habits.

3.5 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.

3.6 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

3.7 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.

3.8 Personel yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan yang terpapar di tubuh tidak boleh melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAO. Tiap personel yang kapanpun terlihat (melalui baik pemeriksaan medis maupun pengamatan supervisor) memiliki tanda-tanda sakit atau luka terbuka hendaklah tidak dilibatkan dalam kegiatan di mana kondisi kesehatan dapat merugikan mutu BAO sampai kondisinya pulih atau personel medis yang terkualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personel tersebut tidak akan membahayakan keamanan atau mutu BAO.

Konsultan

3.9 Konsultan yang memberikan konsultasi untuk pembuatan dan pengawasan produk antara atau BAO hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman atau kombinasi dari yang di atas untuk memberikan konsultasi di bidang mana mereka ditugaskan.

3.10 Catatan mengenai nama, alamat, kualifikasi dan jenis pelayanan yang disediakan oleh konsultan tersebut hendaklah disimpan.

3.8 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.

Consultants

3.9 Consultants advising on the manufacture and control of intermediates or APIs should have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.

3.10 Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

BAB 4
BANGUNAN DAN FASILITAS

Desain dan Konstruksi

4.1 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah berlokasi, didesain dan dikonstruksikan untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan agar sesuai dengan tipe dan tahap pembuatan. Fasilitas hendaklah juga didesain untuk meminimalisasi potensi kontaminasi. Jika spesifikasi mikrobiologis telah ditetapkan untuk produk antara atau BAO, fasilitas hendaklah juga didesain untuk membatasi paparan ke kontaminan mikrobiologis yang tidak diharapkan sebagaimana seharusnya.

4.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah memiliki ruang yang cukup untuk penempatan peralatan dan bahan secara teratur untuk mencegah campur-baur dan kontaminasi.

4.3 Apabila peralatan tersebut (contoh sistem tertutup atau *contained*) memberikan proteksi yang cukup terhadap bahan, peralatan tersebut dapat ditempatkan diluar ruangan.

4.4 Alur bahan dan personel di dalam bangunan atau fasilitas hendaklah didesain untuk mencegah campur- baur atau kontaminasi.

4.5 Hendaklah ada area yang ditetapkan atau sistem pengendalian lain untuk kegiatan berikut:
   a. penerimaan, identifikasi, pengambilan sampel dan karantina bahan yang datang, penundaan pelulusan atau penolakan;
   b. karantina sebelum pelulusan atau penolakan produk antara atau BAO;
   c. pengambilan sampel produk antara dan BAO;

CHAPTER 4
BUILDINGS AND FACILITIES

Design and Construction

4.1 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.

4.2 Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.

4.3 Where the equipment itself (e.g., closed or contained systems) provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.

4.4 The flow of materials and personnel through the building or facilities should be designed to prevent mix- ups or contamination.

4.5 There should be defined areas or other control systems for the following activities:
   a. receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;
   b. quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;
   c. sampling of intermediates and APIs;

d. penyimpanan bahan yang ditolak sebelum disposisi selanjutnya (misal: pengembalian, pengolahan ulang atau pemusnahan);
e. penyimpanan bahan yang diluluskan;
f. kegiatan produksi;
g. kegiatan pengemasan dan pemberian label; dan
h. kegiatan laboratorium.

4.6 Fasilitas toilet dan pencucian bersih yang cukup jumlahnya hendaklah disediakan untuk personel. Fasilitas pencucian tersebut hendaklah dilengkapi dengan air panas dan air dingin sesuai dengan kebutuhan, sabun atau deterjen, udara pengering atau handuk sekali pakai. Fasilitas pencucian dan toilet hendaklah terpisah dari area pembuatan tetapi mudah dicapai. Fasilitas yang cukup jumlahnya untuk mandi dan/atau ganti baju hendaklah disediakan, bila diperlukan.

4.7 Area/kegiatan laboratorium lazimnya hendaklah dipisahkan dari area produksi. Beberapa area laboratorium, khususnya yang digunakan untuk pengawasan-selama-proses dapat ditempatkan di area produksi, dengan pertimbangan bahwa kegiatan proses produksi tidak berdampak merugikan terhadap akurasi pengukuran laboratorium dan demikian juga laboratorium serta kegiatannya tidak berdampak merugikan terhadap proses produksi atau produk antara atau BAO.

Sarana Penunjang

4.8 Semua sarana penunjang yang dapat memengaruhi mutu produk (misal uap panas, gas, udara bertekanan dan sistem tata udara) hendaklah dikualifikasi dan dipantau sebagaimana seharusnya dan hendaklah diambil tindakan bila batas dilampaui. Gambar teknik sistem penunjang hendaklah tersedia.

d. holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction);
e. storage of released materials;
f. production operations;
g. packaging and labelling operations; and
h. laboratory operations.

4.6 Adequate, clean washing and toilet facilities should be provided for personnel. These washing facilities should be equipped with hot and cold water as appropriate, soap or detergent, air driers or single service towels. The washing and toilet facilities should be separate from, but easily accessible to, manufacturing areas. Adequate facilities for showering and/or changing clothes should be provided, when appropriate.

4.7 Laboratory areas/operations should normally be separated from production areas. Some laboratory areas, in particular those used for in- process controls, can be located in production areas, provided the operations of the production process do not adversely affect the accuracy of the laboratory measurements, and the laboratory and its operations do not adversely affect the production process or intermediate or API.

Utilities

4.8 All utilities that could impact on product quality (e.g. steam, gases, compressed air, and heating, ventilation and air conditioning) should be qualified and appropriately monitored and action should be taken when limits are exceeded. Drawings for these utility systems should be available.

4.9 Sistem ventilasi, filtrasi dan pembuangan udara yang memadai hendaklah tersedia, di mana diperlukan. Sistem tersebut hendaklah didesain dan dikonstruksikan untuk meminimalisasi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang serta hendaklah mencakup peralatan untuk pengendalian tekanan udara, mikroorganisme (bila diperlukan), debu, kelembaban dan suhu, sebagaimana seharusnya sesuai tahap pembuatan. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada area di mana BAO terpapar ke lingkungan.

4.9 Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems should be provided, where appropriate. These systems should be designed and constructed to minimise risks of contamination and cross-contamination and should include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention should be given to areas where APIs are exposed to the environment.

4.10 Jika udara diresirkulasi ke area produksi, hendaklah diambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

4.10 If air is recirculated to production areas, appropriate measures should be taken to control risks of contamination and cross- contamination.

4.11 Pemipaan yang dipasang secara permanen hendaklah diidentifikasi dengan benar. Hal ini dapat dicapai dengan mengidentifikasi masing-masing jalur, dokumentasi, sistem kendali komputer atau dengan alternatif lain. Pemipaan hendaklah ditempatkan untuk menghindari risiko kontaminasi produk antara atau BAO.

4.11 Permanently installed pipework should be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework should be located to avoid risks of contamination of the intermediate or API.

4.12 Drainase hendaklah memiliki ukuran yang memadai dan hendaklah dilengkapi dengan *air break* atau alat yang sesuai untuk mencegah aliran balik, sebagaimana seharusnya.

4.12 Drains should be of adequate size and should be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

Air

Water

4.13 Air yang digunakan untuk proses pembuatan BAO hendaklah ditunjukkan kesesuaiannya dengan tujuan penggunaannya.

4.13 Water used in the manufacture of APIs should be demonstrated to be suitable for its intended use.

4.14 Kecuali ada justifikasi lain, air untuk proses hendaklah minimal memenuhi persyaratan *World Health Organization* (*WHO*) untuk mutu air minum.

4.14 Unless otherwise justified, process water should, at a minimum, meet World Health Organization (WHO) guidelines for drinking (potable) water quality.

4.15 Apabila air minum tidak memenuhi persyaratan untuk menjamin mutu BAO dan dibutuhkan spesifikasi mutu air

4.15 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter

secara kimiawi dan/atau mikrobiologi yang lebih ketat, hendaklah ditetapkan spesifikasi yang sesuai untuk sifat fisika/kimiawi, angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.

chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical/chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins should be established.

4.16 Apabila air yang digunakan pada proses, diolah oleh pabrik pembuat untuk mencapai mutu yang ditetapkan, proses pengolahan hendaklah divalidasi dan dipantau dengan batas bertindak yang tepat.

4.16 Where water used in the process is treated by the manufacturer to achieve a defined quality, the treatment process should be validated and monitored with appropriate action limits.

4.17 Apabila pabrik pembuat BAO non- steril baik bertujuan maupun mengklaim bahwa BAO tersebut sesuai untuk digunakan pada proses lanjutan untuk memproduksi obat (produk) steril, air yang digunakan untuk tahap isolasi dan pemurnian akhir hendaklah dipantau dan dikendalikan terhadap angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.

4.17 Where the manufacturer of a non- sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile drug (medicinal) product, water used in the final isolation and purification steps should be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms, and endotoxins.

Containment

Containment

4.18 Area produksi yang didedikasikan, yang dapat mencakup fasilitas, unit pengendali udara dan/atau peralatan proses, hendaklah digunakan untuk produksi bahan dengan sensitisasi tinggi, misal golongan penisilin atau sefalosporin.

4.18 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, should be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins or cephalosporins.

4.19 Area produksi yang didedikasikan hendaklah juga dipertimbangkan jika bahan yang bersifat infektif 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.

4.19 Dedicated production areas should also be considered when material of an infectious nature or high pharmacological activity or toxicity is involved (e.g., certain steroids or cytotoxic anti-cancer agents) unless validated inactivation and/or cleaning procedures are established and maintained.

4.20 Tindakan yang tepat hendaklah ditetapkan dan diterapkan untuk mencegah kontaminasi silang dari personel, bahan dan lain-lain yang berpindah dari satu area yang didedikasikan ke area lain.

4.20 Appropriate measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, etc. moving from one dedicated area to another.

4.21 Semua kegiatan produksi (termasuk penimbangan, penggilingan atau pengemasan) dari bahan sangat toksik nonbahan farmasi, misal herbisida dan pestisida, tidak boleh dilakukan dengan menggunakan bangunan dan/atau peralatan untuk memproduksi BAO. Penanganan dan penyimpanan bahan sangat toksik nonbahan farmasi tersebut hendaklah terpisah dari BAO.

4.21 Any production activities (including weighing, milling, or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials such as herbicides and pesticides should not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic nonpharmaceutical materials should be separate from APIs.

Pencahayaan

Lighting

4.22 Pencahayaan yang cukup hendaklah tersedia di semua area untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan yang benar.

4.22 Adequate lighting should be provided in all areas to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

Penanganan Limbah

Waste Management

4.23 Limbah cair, limbah padat dan limbah lain (misal: produk sampingan padat, cair atau gas hasil pembuatan) di- dan dari bangunan serta area sekitar hendaklah dibuang secara aman, tepat waktu dan bersih. Wadah dan/atau pipa untuk limbah hendaklah diidentifikasi secara jelas.

4.23 Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by- products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.

Sanitasi dan Pemeliharaan

Sanitation and Maintenance

4.24 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah dipelihara dan diperbaiki dengan cara yang sesuai serta dijaga dalam kondisi bersih.

4.24 Buildings used in the manufacture of intermediates and APIs should be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.

4.25 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan yang mencakup tanggung jawab sanitasi dan menjelaskan jadwal, metode dan peralatan pembersihan serta bahan pembersih yang digunakan untuk pembersihan gedung dan fasilitas.

4.25 Written procedures should be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.

4.26 Jika diperlukan prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk penggunaan bahan rodentisida, insektisida, fungisida, fumigasi, pembersih dan sanitasi untuk mencegah kontaminasi terhadap alat, bahan baku, bahan pengemas/label, produk antara dan BAO.

4.26 When necessary, written procedures should also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging/labelling materials, intermediates, and APIs.

BAB 5
PERALATAN PROSES

Desain dan Konstruksi

5.1 Peralatan yang digunakan pada pembuatan produk antara dan BAO hendaklah memiliki desain yang sesuai dan ukuran yang memadai serta diletakkan sesuai dengan tujuan penggunaan, pembersihan, sanitasi (jika diperlukan) dan pemeliharaan.

5.2 Peralatan hendaklah dikonstruksikan sedemikian rupa sehingga permukaan yang bersentuhan dengan bahan baku, produk antara atau BAO tidak mengubah mutu produk antara dan BAO menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.

5.3 Peralatan produksi hendaklah hanya digunakan dalam rentang operasional yang telah terkualifikasi.

5.4 Peralatan utama (misal: reaktor, tangki penyimpanan) dan jalur proses yang terpasang permanen yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO hendaklah diidentifikasi dengan tepat.

5.5 Semua bahan yang berhubungan dengan pengoperasian peralatan, seperti pelumas, cairan pemanas atau pendingin, tidak boleh bersentuhan langsung dengan produk antara atau BAO yang dapat mengubah mutu menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan. Semua penyimpangan dari hal tersebut hendaklah dievaluasi untuk memastikan bahwa tidak ada efek yang merugikan berkaitan dengan kesesuaian dari tujuan penggunaan bahan. Jika memungkinkan hendaklah digunakan pelumas dan oli berkualitas *food grade.*

5.6 Jika diperlukan hendaklah digunakan peralatan dengan sistem tertutup atau terkungkung (*contained)*. Jika digunakan peralatan terbuka atau bila

CHAPTER 5
PROCESS EQUIPMENT

Design and Construction

5.1 Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs should be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate), and maintenance.

5.2 Equipment should be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates, or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications.

5.3 Production equipment should only be used within its qualified operating range.

5.4 Major equipment (e.g., reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API should be appropriately identified.

5.5 Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, should not contact intermediates or APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this should be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food grade lubricants and oils should be used.

5.6 Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, appropriate precautions

peralatan dibuka, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

5.7 Hendaklah tersedia gambar teknik terbaru untuk peralatan dan instalasi kritis (misal: sistem instrumentasi dan penunjang).

Perawatan dan Pembersihan Peralatan

5.8 Jadwal dan prosedur (termasuk penunjukan penanggung jawab) hendaklah ditetapkan untuk program pemeliharaan peralatan.

5.9 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan peralatan dan pelulusan untuk penggunaannya dalam proses pembuatan produk antara dan BAO. Prosedur pembersihan hendaklah cukup rinci agar operator mampu membersihkan tiap jenis peralatan secara efektif dan reprodusibel. Prosedur ini hendaklah mencakup:

a) penunjukan penanggung jawab untuk pembersihan peralatan;
b) jadwal pembersihan, jika diperlukan, termasuk jadwal sanitasi;
c) deskripsi lengkap untuk metode dan bahan, termasuk pengenceran dari bahan pembersih yang digunakan untuk membersihkan peralatan;
d) jika sesuai, instruksi untuk membongkar dan merakit kembali tiap komponen peralatan untuk memastikan pembersihan yang benar;
e) instruksi untuk memindahkan atau menghilangkan identifikasi bets sebelumnya;
f) instruksi untuk melindungi peralatan bersih dari kontaminasi sebelum digunakan;
g) inspeksi kebersihan pada peralatan segera sebelum digunakan, jika dapat diterapkan; dan
h) penetapan waktu maksimal antara proses selesai dan pembersihan peralatan, jika sesuai.

should be taken to minimize the risk of contamination.

5.7 A set of current drawings should be maintained for equipment and critical installations (e.g., instrumentation and utility systems).

Equipment Maintenance and Cleaning

5.8 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) should be established for the preventative maintenance of equipment.

5.9 Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of intermediates and APIs. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:

a) assignment of responsibility for cleaning of equipment;
b) cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
c) a complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
d) when appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
e) instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;
f) instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;
g) inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and
h) establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and

equipment cleaning, when appropriate.

5.10 Peralatan dan perkakas kerja (*utensil)* hendaklah bersih, disimpan dan, di mana perlu, disanitasi atau disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau suatu bahan terbawa yang dapat mengubah mutu produk antara atau BAO di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.

5.10 Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carry-over of a material that would alter the quality of the intermediate or API beyond the official or other established specifications.

5.11 Apabila peralatan ditujukan untuk produksi yang berkesinambungan atau *campaign production* dari bets yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan pada interval yang sesuai untuk menghindarkan pembentukan atau cemaran terbawa (misal: hasil degradasi atau mikroorganisme pada tingkat yang tidak diinginkan).

5.11 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build- up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms).

5.12 Peralatan yang tidak didedikasikan untuk satu produk hendaklah dibersihkan setelah produksi bahan yang berbeda untuk menghindari kontaminasi silang.

5.12 Non-dedicated equipment should be cleaned between production of different materials to prevent cross-contamination.

5.13 Kriteria keberterimaan untuk residu dan pemilihan prosedur pembersihan dan bahan pembersih hendaklah ditetapkan dan dijustifikasi.

5.13 Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents should be defined and justified.

5.14 Peralatan hendaklah diidentifikasi sesuai dengan bahan/produk sebelumnya dan status kebersihannya dengan cara yang sesuai.

5.14 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.

Kalibrasi

Calibration

5.15 Peralatan untuk pengendalian, penimbangan, pengukuran, pemantauan dan pengujian yang kritis untuk memastikan mutu produk antara atau BAO hendaklah dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan jadwal yang ditetapkan.

5.15 Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of intermediates or APIs should be calibrated according to written procedures and an established schedule.

5.16 Kalibrasi peralatan hendaklah dilakukan dengan menggunakan standar yang dapat ditelusur terhadap standar yang tersertifikasi, jika ada.

5.16 Equipment calibrations should be performed using standards traceable to certified standards, if existing.

5.17 Catatan kalibrasi tersebut hendaklah disimpan.

5.18 Status kalibrasi terkini untuk peralatan kritis hendaklah diketahui dan dapat diverifikasi.

5.19 Instrumen yang tidak memenuhi kriteria kalibrasi tidak boleh digunakan.

5.20 Penyimpangan dari standar kalibrasi yang telah disetujui untuk instrumen kritis hendaklah diselidiki untuk menentukan apakah hal tersebut kemungkinan dapat berdampak pada mutu produk antara atau BAO yang dibuat menggunakan alat tersebut sejak kalibrasi terakhir.

Sistem Komputerisasi

5.21 Sistem komputerisasi yang berkaitan dengan Cara Pembuatan yang Baik hendaklah divalidasi. Kedalaman dan lingkup validasi tergantung dari keragaman, kompleksitas dan kekritisan aplikasi komputerisasi.

5.22 Kualifikasi instalasi dan kualifikasi operasional yang benar hendaklah menunjukkan kesesuaian perangkat keras dan perangkat lunak komputer sesuai peruntukannya.

5.23 Perangkat lunak yang tersedia secara komersial yang telah dikualifikasi tidak memerlukan tingkat pengujian yang sama. Jika sistem yang ada belum divalidasi pada saat instalasi, validasi retrospektif dapat dilakukan apabila tersedia dokumentasi yang sesuai.

5.24 Sistem komputerisasi hendaklah memiliki fungsi kontrol yang memadai untuk mencegah akses yang tidak diotorisasi atau perubahan terhadap data. Hendaklah ada fungsi kontrol untuk mencegah penghilangan data (misal sistem dimatikan dan data tidak terekam). Hendaklah tersedia catatan dari tiap perubahan data yang dibuat, pemasukan data sebelumnya, siapa yang melakukan perubahan dan

5.17 Records of these calibrations should be maintained.

5.18 The current calibration status of critical equipment should be known and verifiable.

5.19 Instruments that do not meet calibration criteria should not be used.

5.20 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments should be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of the intermediate(s) or API(s) manufactured using this equipment since the last successful calibration.

Computerized Systems

5.21 GMP related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.

5.22 Appropriate installation qualification and operational qualification should demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.

5.23 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an existing system was not validated at time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.

5.24 Computerized systems should have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There should be controls to prevent omissions in data (e.g. system turned off and data not captured). There should be a record of any data change made, the previous entry, who made the change, and when the change was made.

bilamana perubahan tersebut dilakukan.

5.25 Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk pengoperasian dan perawatan sistem komputerisasi.

5.25 Written procedures should be available for the operation and maintenance of computerized systems.

5.26 Bila data kritis dimasukkan secara manual, hendaklah tersedia pemeriksaaan tambahan terhadap akurasi dari masukan data tersebut. Hal ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau oleh sistem itu sendiri.

5.26 Where critical data are being entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the entry. This can be done by a second operator or by the system itself.

5.27 Insiden yang berkaitan dengan sistem komputerisasi yang dapat berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO atau kehandalan dari catatan atau hasil pengujian hendaklah dicatat dan diinvestigasi.

5.27 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of intermediates or APIs or the reliability of records or test results should be recorded and investigated.

5.28 Perubahan terhadap sistem komputerisasi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur perubahan dan hendaklah secara resmi disahkan, didokumentasikan dan diuji. Catatan dari semua perubahan tersebut, termasuk modifikasi dan pengembangan yang dibuat terhadap perangkat keras, perangkat lunak dan komponen kritis lain dari sistem hendaklah disimpan. Catatan tersebut hendaklah menunjukkan bahwa sistem dirawat dalam kondisi yang tervalidasi.

5.28 Changes to the computerized system should be made according to a change procedure and should be formally authorized, documented and tested. Records should be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records should demonstrate that the system is maintained in a validated state.

5.29 Apabila sistem rusak atau gagal yang menyebabkan kehilangan catatan secara permanen, hendaklah tersedia suatu sistem *back-up*. Suatu cara untuk memastikan perlindungan terhadap data hendaklah ditetapkan untuk seluruh sistem komputerisasi.

5.29 If system breakdowns or failures would result in the permanent loss of records, a back-up system should be provided. A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.

5.30 Data dapat dicatat dengan cara lain sebagai tambahan terhadap sistem komputer.

5.30 Data can be recorded by a second means in addition to the computer system.

BAB 6
DOKUMENTASI DAN CATATAN

Spesifikasi dan Sistem Dokumentasi

6.1 Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO hendaklah disiapkan, dikaji, disetujui dan didistribusikan sesuai dengan prosedur tertulis. Dokumen tersebut dapat dalam bentuk kertas atau elektronis.

6.2 Penerbitan, revisi, penggantian dan penarikan seluruh dokumen hendaklah terkendali dengan memelihara riwayat revisi.

6.3 Hendaklah dibuat prosedur untuk penyimpanan seluruh dokumen yang sesuai (misal: laporan riwayat penyusunan, laporan *scale-up*, laporan transfer teknis, laporan validasi proses, catatan pelatihan, catatan produksi, catatan pengawasan dan catatan distribusi). Lama penyimpanan dari dokumen tersebut hendaklah ditetapkan.

6.4 Semua catatan produksi, pengawasan dan distribusi hendaklah disimpan minimal 1 tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets. Untuk BAO dengan tanggal pengujian ulang catatan hendaklah disimpan minimal 3 tahun setelah bets secara lengkap didistribusikan.

6.5 Jika ada yang harus diisi dalam suatu catatan, pengisian tersebut hendaklah dibuat - sehingga tidak bisa dihapus - pada tempat yang disediakan untuk pengisian tersebut segera setelah aktivitas dilakukan dan hendaklah mencantumkan personel yang mengisi catatan tersebut. Koreksi terhadap pengisian hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal serta membiarkan data aslinya tetap terbaca.

6.6 Selama periode penyimpanan catatan asli atau kopinya hendaklah selalu tersedia di tempat aktivitas tersebut berlangsung. Catatan yang dapat diambil

CHAPTER 6
DOCUMENTATION AND RECORDS

Documentation System

6.1 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.

6.2 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories.

6.3 A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified.

6.4 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.

6.5 When entries are made in records, these should be made indelibly in spaces provided for such entries, directly after performing the activities, and should identify the person making the entry. Corrections to entries should be dated and signed and leave the original entry still readable.

6.6 During the retention period, originals or copies of records should be readily available at the establishment where the activities described in such records

kembali dengan cepat dari lokasi lain secara elektronis atau cara lain diperbolehkan.

occurred. Records that can be promptly retrieved from another location by electronic or other means are acceptable.

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 elektronis digunakan, peralatan pengambilan kembali yang sesuai dan alat untuk memproduksi *hardcopy* hendaklah tersedia dalam keadaan siap pakai.

6.7 Specifications, instructions, procedures, and records can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy should be readily available.

6.8 Spesifikasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk bahan baku, produk antara, jika diperlukan, BAO serta label dan bahan pengemas. Di samping itu, spesifikasi mungkin diperlukan untuk beberapa bahan tertentu lain, seperti alat bantu proses *gasket* atau bahan lain yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO yang secara kritis dapat memengaruhi mutu. Kriteria keberterimaan hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk pengawasan-selama-proses.

6.8 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets, or oyher material used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria should be established and documented for in- process controls.

6.9 Apabila tanda tangan elektronis digunakan dalam dokumen, hal tersebut hendaklah diotentikkan dan aman.

6.9 If electronic signatures are used on documents, they should be authenticated and secure.

Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan

Equipment Cleaning and Use Record

6.10 Catatan penggunaan, pembersihan, sanitasi dan/atau sterilisasi dan perawatan peralatan utama hendaklah menunjukkan tanggal, waktu (jika sesuai), produk dan nomor bets tiap bets yang diproses dalam alat tersebut serta personel yang melakukan pembersihan dan perawatan

6.10 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time (if appropriate), product, and batch number of each batch processed in the equipment and the person who performed the cleaning and maintenance.

6.11 Jika alat didedikasikan untuk pembuatan satu produk antara atau BAO, catatan peralatan individu tidak diperlukan bila bets produk antara atau BAO mengikuti urutan yang dapat ditelusuri. Pada kasus

6.11 If equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable

di mana digunakan peralatan yang didedikasikan, catatan pembersihan, perawatan dan penggunaan dapat menjadi bagian dari catatan bets atau dibuat terpisah.

sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, main- tenance, and use can be part of the batch record or maintained separately.

Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat

6.12 Catatan hendaklah disimpan yang meliputi:

a) nama pabrik pembuat, identitas dan kuantitas tiap pengiriman dari tiap bets bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label untuk BAO; nama pemasok, nomor kontrol pemasok, jika diketahui, atau nomor identifikasi lain**,** penerimaan dan tanggal penerimaan;

b) hasil pengujian yang dilakukan dan kesimpulannya;

c) catatan penelusuran penggunaan bahan;

d) dokumentasi pengujian dan pengkajian bahan pengemas dan label BAO untuk kesesuaian dengan spesifikasi yang telah ditetapkan; dan

e) keputusan akhir mengenai bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label BAO yang ditolak.

6.13 Label induk (yang disetujui) hendaklah dirawat sebagai pembanding terhadap label yang diterbitkan/digunakan.

Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials

6.12 Records should be maintained including:

a) the name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt;

b) the results of any test or examination performed and the conclusions derived from this;

c) records tracing the use of materials;

d) documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and

e) the final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labelling and packaging materials.

6.13 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued labels.

Prosedur Produksi Induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk)

6.14 Untuk memastikan keseragaman dari bets ke bets, prosedur produksi induk untuk tiap produk antara dan BAO hendaklah disiapkan, diberi tanggal dan ditandatangani oleh satu orang dan secara independen diperiksa, diberi tanggal dan ditandatangani oleh orang dari unit mutu.

Master Production Procedures (Master Production and Control Records)

6.14 To ensure uniformity from batch to batch, master production procedures for each intermediate and API should be prepared, dated, and signed by one person and independently checked, dated, and signed by a person in the quality unit(s).

6.15 Prosedur produksi induk hendaklah mencakup:

a) nama produk antara atau BAO yang dibuat dan kode referensi untuk mengidentifikasi dokumen, jika berlaku;

b) daftar lengkap bahan baku dan produk antara yang ditandai oleh nama atau kode khusus untuk mengidentifikasi karakteristik mutu yang khusus;

c) pernyataan akurat mengenai kuantitas atau rasio tiap bahan baku atau produk antara yang digunakan, termasuk satuan ukur. Jika kuantitas tidak tetap, perhitungan untuk tiap ukuran bets atau laju produksi hendaklah dicakup. Variasi terhadap jumlah hendaklah disediakan bila dijustifikasi;

d) lokasi produksi dan peralatan produksi utama yang digunakan;

e) prosedur produksi yang rinci, termasuk:
- urutan yang harus diikuti;
- rentang parameter proses yang harus digunakan;
- instruksi pengambilan sampel dan pengawasan-selama-proses disertai dengan kriteria kerimaan-nya, sebagaimana mestinya;
- batas waktu penyelesaian dari tiap tahap proses dan/atau keseluruhan proses sebagaimana mestinya; dan
- rentang hasil yang diharapkan pada tahapan proses atau waktu yang sesuai;

f) bilamana perlu, catatan khusus dan tindakan pencegahan yang harus diikuti atau rujukan silang; dan

g) instruksi untuk penyimpanan produk antara atau BAO untuk memastikan kesesuaiannya untuk penggunaan, termasuk bahan pengemas dan label serta kondisi penyimpanan khusus dengan batas waktu, jika perlu.

6.15 Master production procedures should include:

a) the name of the intermediate or API being manufactured and an identifying document reference code, if applicable;

b) a complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;

c) an accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be provided they are justified;

d) the production location and major production equipment to be used;

e) detailed production procedures, including the:
- sequences to be followed;
- ranges of process parameters to be used;
- sampling instructions and in-process controls with their acceptance criteria, where appropriate;
- time limits for completion of individual processing steps and/or the total process, where appropriate; and
- expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;

f) where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these; and

g) the instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labeling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

Catatan Bets Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan Bets)

6.16 Catatan bets produksi hendaklah dibuat untuk tiap produk antara dan BAO serta hendaklah mencakup informasi yang lengkap yang berhubungan dengan produksi dan pengawasan tiap bets. Catatan bets produksi hendaklah diperiksa sebelum diterbitkan untuk memastikan bahwa catatan bets produksi tersebut adalah dari versi yang benar dan merupakan reproduksi akurat yang sah dari prosedur produksi induk yang sesuai. Jika catatan bets produksi dihasilkan dari bagian yang terpisah dari dokumen induk maka dokumen tersebut hendaklah mencakup rujukan kepada prosedur produksi induk yang berlaku.

6.17 Catatan ini hendaklah diberi nomor dengan nomor bets atau nomor identifikasi yang unik, diberi tanggal dan ditandatangani pada saat diterbitkan. Pada produksi yang berkesinambungan, kode produk beserta tanggal dan waktu dapat menjadi identitas yang unik sampai nomor akhir diberikan.

6.18 Dokumentasi penyelesaian tiap tahap yang signifikan pada catatan produksi bets (catatan produksi dan pengawasan bets) hendaklah mencakup:

a) tanggal dan, jika sesuai, waktu;
b) identitas peralatan utama (misal: reaktor, alat pengering, alat penggiling dan lain-lain) yang digunakan;
c) identifikasi spesifik tiap batch, mencakup berat, ukuran dan nomor bets bahan baku, produk antara atau bahan-bahan yang diproses ulang yang digunakan selama pengolahan;
d) hasil nyata yang dicatat untuk parameter proses kritis;
e) pengambilan sampel yang dilakukan;
f) tanda tangan personel yang melakukan dan personel yang secara langsung mengawasi atau

Batch Production Records (Batch Production and Control Records)

6.16 Batch production records should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate master production procedure. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production procedure being used.

6.17 These records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve as the unique identifier until the final number is allocated.

6.18 Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

a) dates and, when appropriate, times;
b) identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used;
c) specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
d) actual results recorded for critical process parameters;
e) any sampling performed;
f) signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation;

memeriksa tiap tahap kritis selama aktivitas;

g) hasil pengujian selama-proses dan laboratorium;
h) hasil nyata pada tahap atau waktu yang sesuai;
i) deskripsi pengemasan dan label untuk produk antara atau BAO;
j) spesimen label BAO atau produk antara jika dibuat untuk tujuan komersial;
k) penyimpangan yang dicatat, hasil evaluasi, investigasi (bila dilakukan) atau acuan terhadap investigasi tersebut jika disimpan terpisah; dan
l) hasil pengujian untuk pelulusan.

6.19 Prosedur tertulis hendaklah disusun dan diikuti untuk melakukan investigasi penyimpangan yang kritis atau kegagalan suatu bets dari produk antara atau BAO untuk memenuhi spesifikasi. Investigasi hendaklah diperluas terhadap bets lain yang mungkin berhubungan dengan kegagalan atau penyimpangan yang spesifik.

Catatan Pengawasan Mutu

6.20 Catatan Pengawasan Mutu hendaklah mencakup data lengkap yang diperoleh dari seluruh pengujian yang dilakukan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi dan standar yang ditetapkan, termasuk pengujian dan penetapan kadar sebagai berikut:

a) deskripsi sampel yang diterima untuk pengujian, termasuk nama bahan atau sumber, nomor bets atau kode lain yang membedakan, tanggal pengambilan sampel dan, jika sesuai, jumlah dan tanggal sampel diterima untuk diuji;
b) pernyataan dari atau rujukan kepada tiap metode pengujian yang digunakan;
c) pernyataan berat atau ukuran sampel yang digunakan untuk tiap pengujian sebagaimana tercantum pada metode; data atau rujukan silang kepada penyiapan dan

g) in-process and laboratory test results;
h) actual yield at appropriate phases or times;
i) description of packaging and label for intermediate or API;
j) label specimen of API or intermediate if made commercially available;
k) any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately; and
l) results of release testing.

6.19 Written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigati5on should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation.

Quality Control Records

6.20 Quality control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

a) a description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;
b) a statement of or reference to each test method used;
c) a statement of the weight or measure of sample used for each test as described by the method; data on or cross-reference to the preparation and testing of reference

pengujian baku pembanding, reagen dan larutan baku;

d) catatan lengkap seluruh data mentah yang dihasilkan dari tiap pengujian, termasuk grafik, *chart* dan spektrum dari instrumentasi laboratorium yang diidentifikasi dengan benar untuk menunjukkan bahan spesifik dan bets yang diuji;
e) catatan seluruh perhitungan yang dilakukan sehubungan dengan pengujian, termasuk, sebagai contoh, satuan ukur, faktor konversi dan faktor kesetaraan;
f) pernyataan hasil pengujian dan perbandingannya terhadap kriteria keberterimaan yang ditetapkan;
g) tanda tangan personel yang melakukan tiap pengujian dan tanggal pengujian dilakukan; dan
h) tanggal dan tanda tangan orang kedua yang menunjukkan bahwa catatan asli telah dikaji terhadap akurasi, kelengkapan dan pemenuhan terhadap standar yang ditetapkan.

6.21 Catatan lengkap hendaklah dipelihara untuk:
a) modifikasi terhadap metode analisis yang ditetapkan;
b) kalibrasi periodik dari instrumen laboratorium, peralatan, alat ukur dan alat pencatat;
c) seluruh pengujian stabilitas yang dilakukan terhadap BAO; dan
d) investigasi terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS).

Pengkajian Catatan Bets Produksi

6.22 Prosedur tertulis untuk pengkajian dan persetujuan catatan produksi bets dan catatan pengawasan mutu, mencakup pengemasan dan pelabelan, hendaklah dibuat dan dipatuhi, untuk menentukan pemenuhan produk antara atau BAO dengan spesifikasi yang ditetapkan sebelum suatu bets diluluskan atau didistribusikan.

standards, reagents and standard solutions;

d) a complete record of all raw data generated during each test, in addition to graphs, charts, and spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific material and batch tested;
e) a record of all calculations performed in connection with the test, including, for example, units of measure, conversion factors, and equivalency factors;
f) a statement of the test results and how they compare with established acceptance criteria;
g) the signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and
h) the date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

6.21 Complete records should also be maintained for:
a) any modifications to an established analytical method;
b) periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices;
c) all stability testing performed on APIs; and
d) Out-of-Specification (OOS) investigations.

Batch Production Record Review

6.22 Written procedures should be established and followed for the review and approval of batch production and quality control records, including packaging and labeling, to determine compliance of the intermediate or API with established specifications before a batch is released or distributed.

6.23 Catatan produksi bets dan catatan pengawasan mutu dari tahap proses kritis hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu sebelum suatu bets BAO diluluskan atau didistribusikan. Catatan produksi dan catatan pengawasan mutui dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personel produksi yang terkualifikasi atau unit lain mengikuti prosedur yang disetujui oleh unit mutu.

6.24 Seluruh laporan penyimpangan, investigasi dan HULS hendaklah dikaji sebagai bagian dari pengkajian catatan bets sebelum bets diluluskan.

6.25 Unit mutu dapat mendelegasikan tanggung jawab dan otoritasnya kepada unit produksi untuk pelulusan produk antara, kecuali untuk produk antara yang akan dikirim di luar pengawasan pabrik pembuat.

6.23 Batch production and quality control records of critical process steps should be reviewed and approved by the quality unit(s) before an API batch is released or distributed. Production and quality control records of non-critical process steps can be reviewed by qualified production personnel or other units following procedures approved by the quality unit(s).

6.24 All deviation, investigation, and OOS reports should be reviewed as part of the batch record review before the batch is released.

6.25 The quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the control of the manufacturing company.

BAB 7
PENGELOLAAN BAHAN

Pengawasan Secara Umum

7.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, penyimpanan, penanganan, pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan atau penolakan bahan.

7.2 Pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO hendaklah memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan kritis.

7.3 Bahan hendaklah dibeli, berdasarkan spesifikasi yang disetujui, dari satu atau lebih pemasok yang disetujui oleh unit mutu.

7.4 Jika pemasok dari suatu bahan yang kritis bukan pabrik pembuat bahan tersebut, nama dan alamat pabrik pembuat hendaklah diketahui oleh pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO.

7.5 Perubahan sumber pasokan bahan baku yang kritis hendaklah diperlakukan menurut Bab 13 Pengendalian Perubahan.

Penerimaan dan Karantina

7.6 Pada saat kedatangan bahan dan sebelum diterima, tiap wadah atau kelompok wadah dari bahan hendaklah diperiksa secara visual terhadap pelabelan yang benar (termasuk korelasi antara nama yang digunakan oleh pemasok dan nama *in- house*, jika hal ini berbeda), kerusakan wadah, segel yang putus dan bukti kerusakan atau kontaminasi. Bahan hendaklah dikarantina sampai bahan tersebut diambil sampelnya, diuji dengan cara yang sesuai dan diluluskan untuk digunakan.

CHAPTER 7
MATERIALS MANAGEMENT

General Controls

7.1 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials.

7.2 Manufacturers of intermediates and/or APIs should have a system for evaluating the suppliers of critical materials.

7.3 Materials should be purchased, against an agreed specification, from a supplier or suppliers approved by the quality unit(s).

7.4 If the supplier of a critical material is not the manufacturer of that material, the name and address of that manufacturer should be known by the intermediate and/or API manufacturer.

7.5 Changing the source of supply of critical raw materials should be treated according to Chapter 13 Change Control.

Receipt and Quarantine

7.6 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials should be examined visually for correct labeling (including correlation between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different), container damage, broken seals and evidence of tampering or contamination. Materials should be held under quarantine until they have been sampled, examined or tested as appropriate, and released for use.

7.7 Sebelum bahan yang datang dicampur dengan stok yang ada (misal: pelarut atau stok di dalam *silo*), bahan tersebut hendaklah diidentifikasi dengan benar, diuji jika perlu dan diluluskan. Prosedur hendaklah tersedia untuk mencegah salah masuknya bahan yang datang ke dalam stok yang ada.

7.8 Jika pengiriman produk ruahan dilakukan dengan tangki yang tidak didedikasikan untuk satu produk, hendaklah ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangki. Cara untuk memberikan jaminan ini dapat mencakup satu atau lebih hal sebagai berikut:

a) sertifikat pembersihan;
b) pengujian untuk impuritas sesepora; dan
c) audit terhadap pemasok.

7.9 Wadah penyimpanan besar dan *manifold* pendamping serta lajur pengisian dan pengeluarannya hendaklah diidentifikasi semestinya.

7.10 Tiap wadah atau kelompok wadah (bets) dari bahan hendaklah ditandai dan diidentifikasi dengan suatu nomor kode, nomor bets atau nomor penerimaan yang berbeda. Nomor ini hendaklah digunakan untuk mencatat disposisi tiap bets. Hendaklah ada suatu sistem untuk mengidentifikasi status dari tiap bets.

Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang

7.11 Hendaklah dilakukan sedikitnya satu pengujian untuk membuktikan identitas tiap bets bahan, kecuali bahan yang diuraikan pada Butir 7.13. Sertifikat Analisis dari pemasok dapat digunakan sebagai pengganti pelaksanaan pengujian yang lain, dengan ketentuan bahwa pabrik pembuat memiliki suatu sistem untuk mengevaluasi pemasok.

7.12 Persetujuan pemasok hendaklah mencakup evaluasi yang memberikan bukti yang cukup (misal: riwayat mutu) bahwa pabrik pembuat dapat secara

7.7 Before incoming materials are mixed with existing stocks (e.g., solvents or stocks in silos), they should be identified as correct, tested, if appropriate, and released. Procedures should be available to prevent discharging incoming materials wrongly into the existing stock.

7.8 If bulk deliveries are made in non-dedicated tankers, there should be assurance of no cross-contamination from the tanker. Means of providing this assurance could include one or more of the following:

a) certificate of cleaning;
b) testing for trace impurities; and
c) audit of the supplier.

7.9 Large storage containers, and their attendant manifolds, filling and discharge lines should be appropriately identified.

7.10 Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch.

Sampling and Testing of Incoming Production Materials

7.11 At least one test to verify the identity of each batch of material should be conducted, with the exception of the materials described below in Section 7.13. A supplier's Certificate of Analysis can be used in place of performing other tests, provided that the manufacturer has a system in place to evaluate suppliers.

7.12 Supplier approval should include an evaluation that provides adequate evidence (e.g., past quality history) that the manufacturer can consistently

konsisten menyediakan bahan yang memenuhi spesifikasi. Analisis lengkap hendaklah dilakukan terhadap minimal tiga bets sebelum mengurangi pengujian *in-house*. Akan tetapi, minimal, hendaklah dilakukan analisis lengkap pada interval yang sesuai dan dibandingkan dengan sertifikat analisis. Kehandalan dari sertifikat analisis hendaklah diperiksa dengan rentang waktu teratur.

provide material meeting specifications. Full analyses should be conducted on at least three batches before reducing in-house testing. However, as a minimum, a full analysis should be performed at appropriate intervals and compared with the Certificates of Analysis. Reliability of Certificates of Analysis should be checked at regular intervals.

7.13 Alat bantu proses, bahan baku berbahaya atau sangat beracun, bahan khusus lain atau bahan yang ditransfer ke unit lain yang berada dalam kendali perusahaan tidak perlu diuji apabila diperoleh Sertifikat Analisis dari pabrik pembuat, yang menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Pemeriksaan visual terhadap wadah, label dan catatan nomor bets hendaklah memudahkan penetapan identitas bahan tersebut. Pengabaian pengujian-di-tempat (terhadap) bahan tersebut hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan.

7.13 Processing aids, hazardous or highly toxic raw materials, other special materials, or materials transferred to another unit within the company's control do not need to be tested if the manufacturer's Certificate of Analysis is obtained, showing that these raw materials conform to established specifications. Visual examination of containers, labels, and recording of batch numbers should help in establishing the identity of these materials. The lack of on-site testing for these materials should be justified and documented.

7.14 Sampel hendaklah mewakili bets bahan dari mana bahan tersebut diambil. Metode pengambilan sampel hendaklah menetapkan jumlah wadah dan bagian mana dari wadah yang diambil untuk sampel, serta jumlah bahan yang diambil untuk sampel dari tiap wadah. Jumlah wadah untuk sampel dan ukuran sampel hendaklah berdasarkan pola pengambilan sampel dengan mempertimbangkan kekritisan bahan, variabilitas bahan, riwayat mutu pemasok dan jumlah yang dibutuhkan untuk analisis.

7.14 Samples should be representative of the batch of material from which they are taken. Sampling methods should specify the number of containers to be sampled, which part of the container to sample, and the amount of material to be taken from each container. The number of containers to sample and the sample size should be based upon a sampling plan that takes into consideration the criticality of the material, material variability, past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis.

7.15 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan di lokasi yang ditentukan dan berdasarkan prosedur yang dirancang untuk mencegah kontaminasi dari bahan yang diambil untuk sampel dan kontaminasi dari bahan yang lain.

7.15 Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

7.16 Wadah dari mana sampel diambil hendaklah dibuka secara hati-hati dan segera ditutup kembali. Wadah tersebut hendaklah ditandai untuk menunjukkan bahwa sampel telah diambil.

Penyimpanan

7.17 Bahan hendaklah ditangani dan disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi dan kontaminasi silang.

7.18 Bahan yang disimpan dalam *fiber drum*, kantong atau kotak hendaklah tidak diletakkan langsung di atas lantai dan, apabila sesuai, diberikan ruang yang memudahkan pembersihan dan pemeriksaan.

7.19 Bahan hendaklah disimpan pada kondisi dan waktu yang tidak memberikan dampak buruk terhadap mutu, serta dikendalikan sehingga stok yang paling lama digunakan lebih dulu.

7.20 Bahan tertentu dalam wadah yang yang sesuai dapat disimpan di luar bangunan, asalkan label identitas tetap terbaca dan wadah dibersihkan semestinya sebelum dibuka dan digunakan.

7.21 Bahan yang ditolak hendaklah diidentifikasi dan dikendalikan dengan suatu sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi dalam pembuatan.

Reevaluasi

7.22 Bahan hendaklah direevaluasi sebagaimana mestinya untuk menentukan kesesuaian penggunaan (misal: setelah penyimpanan yang lama atau pemaparan terhadap panas atau kelembaban).

7.16 Containers from which samples are withdrawn should be opened carefully and subsequently reclosed. They should be marked to indicate that a sample has been taken.

Storage

7.17 Materials should be handled and stored in a manner to prevent degradation, contamination, and cross-contamination.

7.18 Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.

7.19 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.

7.20 Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use.

7.21 Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorized use in manufacturing.

Re-evaluation

7.22 Materials should be re-evaluated as appropriate to determine their suitability for use (e.g., after prolonged storage or exposure to heat or humidity).

BAB 8
PRODUKSI DAN PENGAWASAN-SELAMA-PROSES

Kegiatan Produksi

8.1 Bahan baku untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditimbang atau diukur dengan kondisi yang sesuai yang tidak memengaruhi kesesuaiannya dalam penggunaannya. Alat timbang dan ukur hendaklah memiliki ketelitian yang sesuai untuk penggunaan yang diharapkan.

8.2 Jika suatu bahan dibagi-bagi untuk penggunaan lanjut pada kegiatan produksi, wadah untuk menampung bahan tersebut hendaklah sesuai dan diidentifikasi agar informasi berikut tersedia:

a) nama bahan dan/atau kode barang;
b) nomor penerimaan atau nomor kendali;
c) berat atau ukuran bahan di wadah baru; dan
d) tanggal reevaluasi atau uji ulang jika ada.

8.3 Kegiatan penimbangan, pengukuran atau pembagian yang kritis hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengawasan yang setara. Sebelum penggunaan personel produksi hendaklah memverifikasi bahwa bahan tersebut sudah ditetapkan di catatan bets untuk produk antara atau BAO yang dimaksud.

8.4 Kegiatan kritis lain hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengendalian yang setara.

8.5 Hasil nyata hendaklah dibandingkan dengan hasil yang diharapkan pada tahap tertentu dalam proses produksi. Hasil yang diharapkan dengan rentang yang sesuai hendaklah ditetapkan berdasarkan data laboratorium, skala pilot atau pembuatan sebelumnya. Penyimpangan hasil yang berhubungan dengan langkah proses kritis hendaklah diinvestigasi untuk menentukan dampak

CHAPTER 8
PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS

Production Operations

8.1 Raw materials for intermediate and API manufacturing should be weighed or measured under appropriate conditions that do not affect their suitability for use. Weighing and measuring devices should be of suitable accuracy for the intended use.

8.2 If a material is subdivided for later use in production operations, the container receiving the material should be suitable and should be so identified that the following information is available:

a) material name and/or item code;
b) receiving or control number;
c) weight or measure of material in the new container; and
d) re-evaluation or retest date if appropriate.

8.3 Critical weighing, measuring, or subdividing operations should be witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel should verify that the materials are those specified in the batch record for the intended intermediate or API.

8.4 Other critical activities should be witnessed or subjected to an equivalent control.

8.5 Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact

atau yang berpotensi menimbulkan dampak pada mutu yang dihasilkan dari bets yang kena dampak.

or potential impact on the resulting quality of affected batches.

8.6 Tiap penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Tiap penyimpangan kritis hendaklah diinvestigasi.

8.6 Any deviation should be documented and explained. Any critical deviation should be investigated.

8.7 Status proses peralatan unit utama hendaklah ditandai baik pada unit individu peralatan maupun dengan dokumentasi yang sesuai, sistem pengendalian menggunakan komputer atau cara alternatif.

8.7 The processing status of major units of equipment should be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems, or alternative means.

8.8 Bahan yang akan diproses atau dikerjakan ulang hendaklah diawasi secara sesuai untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi.

8.8 Materials to be reprocessed or reworked should be appropriately controlled to prevent unauthorized use.

Batas Waktu

Time Limits

8.9 Jika batas waktu telah ditetapkan pada prosedur produksi induk (lihat 6.15), batas waktu ini hendaklah dipenuhi untuk memastikan mutu dari produk antara dan BAO. Penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dievaluasi. Batas waktu mungkin tidak sesuai bila pengolahan mengacu pada suatu sasaran nilai (misal: pengaturan pH, hidrogenasi, pengeringan untuk mencapai spesifikasi yang telah ditentukan sebelumnya) karena penyelesaian langkah reaksi atau pengolahan ditentukan oleh pengambilan sampel dan pengujian selama-proses.

8.9 If time limits are specified in the master production instruction (see 6.15), these time limits should be met to ensure the quality of intermediates and APIs. Deviations should be documented and evaluated. Time limits may be inappropriate when processing to a target value (e.g., pH adjustment, hydrogenation, drying to predeter-mined specification) because completion of reactions or process- ing steps are determined by in-process sampling and testing.

8.10 Produk antara yang digunakan untuk pengolahan lebih lanjut hendaklah disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

8.10 Intermediates held for further processing should be stored under appropriate conditions to ensure their suitability for use.

Pengambilan Sampel-Selama-Proses dan Pengawasan-Selama-Proses

8.11 Prosedur tertulis hendaklah disiapkan untuk memantau kemajuan dan pengawasan pada kinerja langkah proses yang menyebabkan variabilitas mutu karakteristik produk antara dan BAO. Pengawasan-selama-proses dan kriteria keberterimaannya hendaklah ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.

8.12 Kriteria keberterimaan dan tipe serta jangkau pengujian dapat tergantung pada:

a) sifat produk antara atau BAO yang dibuat;
b) reaksi atau langkah proses yang dilakukan; dan
c) tingkat di mana proses menghasilkan variabilitas mutu produk.

Pada tahap pembuatan awal dapat dilakukan pengawasan-selama-proses yang lebih longgar, sedangkan pada tahap proses lanjut hendaklah dilaku- kan pengendalian yang lebih ketat (misal: tahap isolasi dan purifikasi).

8.13 Pengawasan-selama-proses kritis (dan pemantauan proses kritis), termasuk titik dan metode pemeriksaan, hendaklah dinyatakan secara tertulis dan disetujui oleh unit mutu.

8.14 Pengawasan-selama-proses dapat dilakukan oleh personel terkualifikasi departemen produksi dan proses dapat disesuaikan tanpa persetujuan terlebih dahulu dari unit mutu jika masih dalam batas yang telah ditentukan dan disetujui sebelumnya oleh unit mutu. Seluruh pengujian dan hasilnya hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari catatan bets.

8.15 Prosedur tertulis hendaklah menjelaskan metode pengambilan sampel untuk bahan, produk antara dan BAO selama-proses. Pola dan prosedur pengambilan

In-process Sampling and Controls

8.11 Written procedures should be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of intermediates and APIs. In-process controls and their acceptance criteria should be defined based on the information gained during the development stage or historical data.

8.12 The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on:

a) the nature of the intermediate or API being manufactured;
b) the reaction or process step being conducted; and
c) the degree to which the process introduces variability in the product's quality

Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).

8.13 Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).

8.14 In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.

8.15 Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should

sampel hendaklah didasarkan pada cara pengambilan sampel yang ilmiah.

be based on scientifically sound sampling practices.

8.16 Pengambilan sampel selama-proses hendaklah dilakukan dengan menggunakan prosedur yang didesain untuk mencegah kontaminasi dari bahan dan produk antara atau BAO lain yang diambilnya. Prosedur hendaklah ditetapkan untuk memastikan integritas dari sampel setelah pengambilan.

8.16 In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other intermediates or APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.

8.17 Investigasi terhadap HULS lazimnya tidak diperlukan untuk pengujian selama-proses yang bertujuan untuk memantau dan/atau menyesuaikan proses.

8.17 OOS investigations are not normally needed for in-process tests that are performed for the purpose of monitoring and/or adjusting the process.

Blending Bets Produk Antara atau BAO

Blending Batches of Intermediates or APIs

8.18 Dalam Aneks ini *blending* didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau BAO yang homogen. Pencampuran fraksi dari bets tunggal (misal mengumpulkan beberapa hasil sentrifugasi dari bets kristalisasi tunggal) atau fraksi kombinasi dari beberapa bets selama-proses untuk pengolahan lebih lanjut dianggap sebagai bagian dari proses produksi dan tidak dianggap sebagai *blending*.

8.18 For the purpose of this document, blending is defined as the process of combining materials within the same specification to produce a homogeneous intermediate or API. In-process mixing of fractions from single batches (e.g., collecting several centrifuge loads from a single crystallization batch) or combining fractions from several batches for further processing is considered to be part of the production process and is not considered to be blending.

8.19 Bets HULS tidak boleh digabungkan dengan bets lain untuk tujuan memenuhi spesifikasi. Sebelum melalui proses *blending*, tiap bets yang disatukan ke dalam gabungan bets hendaklah telah dibuat dengan menggunakan suatu proses yang telah ditentukan dan hendaklah telah diuji secara individu dan dibuktikan memenuhi spesifikasi yang sesuai.

8.19 OOS batches should not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications. Each batch incorporated into the blend should have been manufactured using an established process and should have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.

8.20 Proses *blending* yang dapat diterima meliputi tetapi tidak dibatasi pada:

a) *blending* bets kecil untuk memperbesar ukuran bets; dan
b) *blending* dari *tailings* (yaitu, jumlah yang relatif kecil dari bahan hasil proses isolasi) dari bets produk antara atau BAO yang sama untuk membentuk bets tunggal.

8.20 Acceptable blending operations include but are not limited to:

a) blending of small batches to increase batch size; and
b) blending of tailings (i.e., relatively small quantities of isolated material) from batches of the same intermediate or API to form a single batch.

8.21 Proses *blending* hendaklah diawasi dan didokumentasikan secara memadai serta bets hasil *blending,* hendaklah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.

8.22 Catatan bets dari proses *blending* hendaklah memungkinkan ketertelusuran kembali ke bets individual yang merupakan bagian dari *blend*.

8.23 Bila sifat fisik dari BAO kritis (misal: BAO dimaksudkan untuk digunakan dalam bentuk sediaan padat oral atau suspensi), proses *blending* hendaklah divalidasi untuk menunjukkan homogenitas dari kombinasi bets. Validasi hendaklah meliputi pengujian sifat kritis (misal: distribusi ukuran partikel, densitas ruahan dan *tap density*) yang mungkin diakibatkan oleh proses *blending.*

8.24 Jika *blending* dapat memberi dampak buruk terhadap stabilitas, hendaklah dilakukan uji stabilitas pada bets hasil *blending* terakhir.

8.25 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang bets hasil *blending* hendaklah didasarkan pada tanggal pembuatan *tailings* atau bets pada *blending* yang tertua.

Pengawasan terhadap Kontaminasi

8.26 Bahan tersisa dapat dipindahkan ke dalam bets yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama bila ada pengendalian yang memadai. Contoh: mencakup sisa yang menempel pada dinding *micronizer*, lapisan sisa kristal lembab yang tertinggal dalam drum *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 degradan atau kontaminasi mikroba terbawa dalam jumlah yang dapat mengubah secara buruk profil impuritas BAO yang telah ditentukan.

8.21 Blending processes should be adequately controlled and documented and the blended batch should be tested for conformance to established specifications where appropriate.

8.22 The batch record of the blending process should allow traceability back to the individual batches that make up the blend.

8.23 Where physical attributes of the API are critical (e.g., APIs intended for use in solid oral dosage forms or suspensions), blending operations should be validated to show homogeneity of the combined batch. Validation should include testing of critical attributes (e.g., particle size distribution, bulk density, and tap density) that may be affected by the blending process.

8.24 If the blending could adversely affect stability, stability testing of the final blended batches should be performed.

8.25 The expiry or retest date of the blended batch should be based on the manufacturing date of the oldest tailings or batch in the blend.

Contamination Control

8.26 Residual materials can be carried over into successive batches of the same intermediate or API if there is adequate control. Examples include residue adhering to the wall of a micronizer, residual layer of damp crystals remaining in a centrifuge bowl after discharge, and incomplete discharge of fluids or crystals from a processing vessel upon transfer of the material to the next step in the process. Such carryover should not result in the carryover of degradants or microbial contamination that may adversely alter the established API impurity profile.

8.27 Proses produksi hendaklah dilakukan dengan suatu cara yang akan mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAO oleh bahan lain.

8.28 Tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi hendaklah dilakukan pada saat menangani BAO setelah pemurnian.

8.27 Production operations should be conducted in a manner that will prevent contamination of intermediates or APIs by other materials.

8.28 Precautions to avoid contamination should be taken when APIs are handled after purification.

BAB 9
PENGEMASAN DAN LABEL IDENTIFIKASI BAO DAN PRODUK ANTARA

Umum

9.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan dan/atau pengujian dan pelulusan serta penanganan bahan pengemas dan label.

9.2 Bahan pengemas dan label hendaklah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Bahan yang tidak sesuai dengan spesifikasi tersebut hendaklah ditolak untuk mencegah penggunaannya dalam proses di mana bahan tersebut tidak sesuai.

9.3 Catatan hendaklah dipelihara untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas yang menunjukkan penerimaan, pemeriksaan atau pengujian dan keputusan diterima atau ditolak.

Bahan Pengemas

9.4 Wadah hendaklah memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAO yang mungkin terjadi selama transportasi dan penyimpanan yang direkomendasikan.

9.5 Wadah hendaklah bersih dan, tergantung dari sifat produk antara atau BAO, disanitasi untuk memastikan kesesuaian dengan penggunaan yang diinginkan. Wadah ini tidak boleh reaktif, aditif atau absorptif sehingga mengubah mutu dari produk antara atau BAO di luar batas yang ditetapkan.

9.6 Wadah yang digunakan kembali hendaklah dibersihkan berdasarkan prosedur yang terdokumentasi dan seluruh label sebelumnya hendaklah dilepas atau dihilangkan identitasnya.

CHAPTER 9
PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES

General

9.1 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.

9.2 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.

9.3 Records should be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing, and whether accepted or rejected.

Packaging Materials

9.4 Containers should provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.

9.5 Containers should be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.

9.6 If containers are re-used, they should be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels should be removed or defaced.

Pengeluaran dan Pengendalian Label

9.7 Akses ke dalam area penyimpanan label hendaklah dibatasi pada personel yang diberi wewenang.

9.8 Prosedur hendaklah dilaksanakan untuk merekonsiliasi jumlah label yang dikeluarkan, digunakan dan dikembalikan serta untuk mengevaluasi ketidaksesuaian yang ditemukan antara jumlah wadah yang diberi label dan jumlah label yang dikeluarkan. Ketidaksesuaian tersebut hendaklah diinvestigasi dan investigasi hendaklah disetujui oleh unit mutu.

9.9 Seluruh kelebihan label yang sudah diberi nomor bets atau pencetakan lain yang berhubungan dengan bets hendaklah dimusnahkan. Label yang dikembalikan hendaklah dijaga dan disimpan sedemikian rupa sehingga mencegah pencampurbauran dan memberikan identifikasi yang sesuai.

9.10 Label yang sudah tidak berlaku hendaklah dimusnahkan.

9.11 Alat cetak yang digunakan pada pencetakan label untuk kegiatan pengemasan hendaklah diawasi untuk memastikan bahwa seluruh cetakan sesuai dengan cetakan yang ditetapkan pada catatan produksi bets.

9.12 Label tercetak yang dikeluarkan untuk suatu bets hendaklah diperiksa secara teliti terhadap identitas yang benar dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang tercantum pada catatan produksi induk. Hasil dari pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan.

9.13 Label tercetak yang representatif hendaklah dilampirkan dalam catatan produksi bets.

Label Issuance and Control

9.7 Access to the label storage areas should be limited to authorised personnel.

9.8 Procedures should be used to reconcile the quantities of labels issued, used, and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies should be investigated, and the investigation should be approved by the quality unit(s).

9.9 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing should be destroyed. Returned labels should be maintained and stored in a manner that prevents mix-ups and provides proper identification.

9.10 Obsolete and out-dated labels should be destroyed.

9.11 Printing devices used to print labels for packaging operations should be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

9.12 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.

9.13 A printed label representative of those used should be included in the batch production record.

Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan

9.14 Hendaklah ada prosedur terdokumentasi yang dirancang untuk memastikan bahwa digunakan bahan pengemas dan label yang benar.

9.15 Kegiatan pelabelan hendaklah dirancang untuk mencegah campur baur. Hendaklah ada pemisahan fisik atau ruang dari kegiatan yang melibatkan produk antara atau BAO yang lain.

9.16 Label yang digunakan pada wadah produk antara atau BAO hendaklah menunjukkan nama atau kode identifikasi, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

9.17 Apabila produk antara atau BAO dimaksudkan untuk dipindahkan di luar pengendalian sistem manajemen bahan dari pabrik pembuat, maka nama dan alamat pembuat, jumlah isi dan kondisi pengangkutan khusus dan berbagai persyaratan legal khusus hendaklah juga dicakup pada label. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal kedaluwarsa, tanggal kedaluwarsa hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal uji ulang hendaklah dicantumkan pada label dan/atau Sertifikat Analisis.

9.18 Fasilitas pengemasan dan pelabelan hendaklah segera diperiksa sebelum penggunaan untuk memastikan bahwa seluruh bahan yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan berikutnya telah dipindahkan. Pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan pada catatan produksi bets, buku log atau sistem dokumentasi lain.

9.19 Produk antara atau BAO yang dikemas dan dilabel hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa wadah dan kemasan pada bets memiliki label yang benar. Pemeriksaan ini hendaklah merupakan bagian dari kegiatan pengemasan. Hasil

Packaging and Labelling Operations

9.14 There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used.

9.15 Labelling operations should be designed to prevent mix-ups. There should be physical or spatial separation from operations involving other intermediates or APIs.

9.16 Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

9.17 If the intermediate or API is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system, the name and address of the manufacturer, quantity of contents, and special transport conditions and any special legal requirements should also be included on the label. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be indicated on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

9.18 Packaging and labelling facilities should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the logbook, or other documentation system.

9.19 Packaged and labelled intermediates or APIs should be examined to ensure that containers and packages in the batch have the correct label. This examination should be part of the packaging operation. Results of these

pemeriksaan ini hendaklah dicatat pada catatan produksi bets atau catatan pengawasan bets.

9.20 Wadah produk antara atau BAO yang diangkut di luar pengendalian pabrik hendaklah disegel sedemikian rupa hingga jika segel rusak atau hilang, penerima akan menyadari bahwa isinya mungkin telah berubah.

examinations should be recorded in the batch production or control records.

9.20 Intermediate or API containers that are transported outside of the manufacturer's control should be sealed in a manner such that, if the seal is breached or missing, the recipient will be alerted to the possibility that the contents may have been altered.

BAB 10
PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI

Prosedur Penyimpanan

10.1 Fasilitas hendaklah tersedia untuk penyimpanan seluruh bahan pada kondisi yang sesuai (misal: bila perlu, temperatur dan kelembaban yang terkendali). Catatan mengenai kondisi ini hendaklah dipelihara bila kondisi tersebut kritis untuk menjaga karakteristik bahan.

10.2 Kecuali bila ada suatu sistem alternatif untuk mencegah penggunaan tidak sesuai peruntukannya atau tidak terotorisasi dari bahan-bahan yang dikarantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik kembali, area penyimpanan terpisah hendaklah disediakan untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya.

Prosedur Distribusi

10.3 Produk antara dan BAO hendaklah diluluskan untuk distribusi kepada pihak ketiga hanya setelah bahan tersebut diluluskan oleh unit mutu. Produk antara dan BAO dalam kondisi karantina dapat dipindahkan ke unit lain di bawah pengawasan perusahaan bila diotorisasi oleh unit mutu dan jika pengawasan dan dokumentasi yang sesuai tersedia.

10.4 Produk antara dan BAO hendaklah diangkut sedemikian rupa sehingga tidak memberi dampak buruk terhadap mutu bahan tersebut.

10.5 Kondisi khusus transportasi atau penyimpanan untuk produk antara dan BAO hendaklah dinyatakan pada label.

10.6 Untuk transportasi produk antara dan BAO, pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa penerima kontrak pengangkutan (kontraktor) memahami dan mematuhi kondisi transportasi dan penyimpanan yang sesuai.

CHAPTER 10
STORAGE AND DISTRIBUTION

Warehousing Procedures

10.1 Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.

10.2 Unless there is an alternative system to prevent the unintentional or unauthorized use of quarantined, rejected, returned, or recalled materials, separate storage areas should be assigned for their temporary storage until the decision as to their future use has been taken.

Distribution Procedures

10.3 APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs and intermediates can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.

10.4 APIs and intermediates should be transported in a manner that does not adversely affect their quality.

10.5 Special transport or storage conditions for an API or intermediate should be stated on the label.

10.6 The manufacturer should ensure that the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate understands and follows the appropriate transport and storage conditions.

10.7 Hendaklah tersedia suatu sistem di mana distribusi tiap bets produk antara dan/atau BAO dapat segera ditetapkan untuk memungkinkan penarikan.

10.7 A system should be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

BAB 11
PENGAWASAN MUTU

Pengawasan Umum

11.1 Unit mutu yang independen hendaklah memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk digunakan.

11.2 Hendaklah tersedia prosedur terdokumentasi yang menguraikan pengambilan sampel, pengujian, pelulusan atau penolakan bahan dan pencatatan serta penyimpanan data laboratorium. Catatan laboratorium hendaklah dipelihara sesuai dengan Butir 6.20 – 6.21.

11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian hendaklah terbukti secara ilmiah dan sesuai untuk memastikan bahwa bahan baku, produk antara, BAO serta bahan pengemas dan label memenuhi standar mutu yang ditetapkan dan/atau kemurnian. Spesifikasi dan prosedur pengujian hendaklah konsisten dengan yang tercantum dalam pendaftaran ke badan otoritas nasional. Dapat juga ada spesifikasi tambahan selain yang tercantum dalam pendaftaran. Spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian, termasuk perubahannya hendaklah dibuat oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh unit mutu.

11.4 Spesifikasi yang sesuai hendaklah ditetapkan untuk BAO sesuai standar yang diterima dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi hendaklah mencakup pengawasan impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAO memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikroba, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikroba total dan organisme yang tidak diharapkan hendaklah ditetapkan dan dipenuhi. Bila BAO memiliki spesifikasi untuk endotoksin, batas bertindak yang sesuai hendaklah ditetapkan dan dipenuhi.

CHAPTER 11
QUALITY CONTROL

General Controls

11.1 The independent quality unit(s) should have at its disposal adequate laboratory facilities.

11.2 There should be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials, and recording and storage of laboratory data. Laboratory records should be maintained in accordance with Section 6.20 – 6.21.

11.3 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures should be consistent with those included in the national authority registration file. There can be specifications in addition to those in the registration file. Specifications, sampling plans, and test procedures, including changes to them, should be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).

11.4 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.

11.5 Pengawasan mutu hendaklah diikuti dan didokumentasikan pada saat pelaksanaan. Berbagai penyimpangan dari prosedur yang diuraikan di atas hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan.

11.5 Quality controls should be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above described procedures should be documented and explained.

11.6 Tiap HULS yang diperoleh hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan berdasarkan suatu prosedur. Prosedur ini hendaklah mensyaratkan analisis data, penilaian apakah ada suatu masalah yang signifikan, alokasi tugas untuk tindakan perbaikan dan kesimpulan. Pengambilan sampel ulang dan/atau pengujian ulang setelah HULS hendaklah dilakukan berdasarkan prosedur terdokumentasi.

11.6 Any OOS result obtained should be investigated and documented according to a procedure. This procedure should require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions, and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results should be performed according to a documented procedure.

11.7 Pereaksi dan larutan baku hendaklah disiapkan dan diberi label mengikuti prosedur tertulis. Tanggal "digunakan sebelum" hendaklah ditulis untuk pereaksi analisis dan larutan baku.

11.7 Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. “Used by” dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions.

11.8 Baku pembanding primer hendaklah diperoleh sebagaimana mestinya untuk pembuatan BAO. Sumber dari tiap baku pembanding primer hendaklah didokumentasikan. Catatan penyimpanan dan penggunaan tiap baku pembanding primer yang sesuai dengan rekomendasi pemasok hendaklah dipelihara. Baku pembanding primer yang diperoleh dari sumber resmi yang telah diakui lazimnya digunakan tanpa pengujian jika disimpan pada kondisi yang konsisten dengan rekomendasi pembuat.

11.8 Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard’s storage and use in accordance with the supplier’s recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognized source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier’s recommendations.

11.9 Jika baku pembanding primer tidak tersedia dari sumber resmi yang telah diakui, suatu "baku primer *in-house*" hendaklah ditetapkan. Pengujian yang sesuai hendaklah dilakukan untuk menetapkan secara penuh identitas dan kemurnian dari baku pembanding primer. Dokumentasi yang sesuai dari pengujian ini hendaklah dipelihara.

11.9 Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an “in-house primary standard” should be established. Appropriate testing should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.

11.10 Baku pembanding sekunder hendaklah disiapkan, diidentifikasi, diuji, diluluskan dan disimpan secara benar. Kesesuaian tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah ditentukan sebelum penggunaan pertama dengan membandingkannya terhadap baku pembanding primer. Tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah direkualifikasi secara berkala sesuai protokol tertulis.

11.10 Secondary reference standards should be appropriately prepared, identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically requalified in accordance with a written protocol.

Pengujian Produk Antara dan BAO

Testing of Intermediates and APIs

11.11 Untuk tiap bets produk antara atau BAO pengujian laboratorium yang sesuai hendaklah dilaksanakan untuk menentukan kesesuaiannya dengan spesifikasi.

11.11 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.

11.12 Untuk tiap BAO hendaklah ditetapkan profil impuritas yang menggambarkan impuritas yang dapat dan tidak dapat diidentifikasi yang ada pada bets tipikal yang dihasilkan dari proses produksi yang dikendalikan secara spesifik. Profil impuritas hendaklah mencakup identitas atau beberapa ketentuan analisis kualitatif (misal: waktu retensi), rentang tiap impuritas yang diamati dan klasifikasi tiap impuritas yang diidentifikasi (misal: anorganik, organik, pelarut). Profil impuritas lazimnya tergantung pada proses produksi dan asal dari BAO. Profil impuritas lazimnya tidak diperlukan bagi BAO yang berasal dari herba atau jaringan hewani. Pertimbangan bioteknologi tercakup pada pedoman *ICH Q6B*.

11.12 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in ICH Guideline Q6B.

11.13 Pada interval yang sesuai profil impuritas hendaklah dibandingkan terhadap profil impuritas yang diberikan kepada regulator atau dibandingkan terhadap data riwayat untuk mendeteksi perubahan pada BAO yang dihasilkan dari modifikasi pada bahan baku, parameter pengoperasian peralatan atau proses produksi.

11.13 The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API resulting from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

11.14 Uji mikroba yang sesuai hendaklah dilaksanakan pada tiap bets produk antara

11.14 Appropriate microbiological tests should be conducted on each batch of

atau BAO di mana mutu mikroba ditetapkan.

intermediate and API where microbial quality is specified.

Validasi Metode Analisis – lihat Bab 12

Validation of Analytical Procedures - see Chapter 12

Sertifikat Analisis

Certificates of Analysis

11.15 Sertifikat Analisis yang otentik hendaklah diterbitkan untuk tiap bets produk antara atau BAO atas permintaan.

11.15 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.

11.16 Informasi mengenai nama produk antara atau BAO dan jika diperlukan, termasuk kelas, nomor bets dan tanggal pelulusan hendaklah dicantumkan pada Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO yang bertanggal kedaluwarsa, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label atau Sertifikat Analisis.

11.16 11.16 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

11.17 Sertifikat hendaklah mencantumkan tiap pengujian yang dilakukan sesuai persyaratan kompendial atau pelanggan, termasuk batas penerimaan dan hasil numerik yang diperoleh (jika hasil pengujian berupa numerik).

11.17 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).

11.18 Sertifikat hendaklah diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel dari unit mutu yang berwenang dan hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat asal. Jika analisis dilakukan oleh pengemas ulang atau pemroses ulang, Sertifikat Analisis hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pengemas ulang/pemroses ulang dan referensi nama pembuat asal.

11.18 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/reprocessor and a reference to the name of the original manufacturer.

11.19 Jika Sertifikat baru diterbitkan oleh atau atas nama pengemas ulang/pemroses ulang, agen atau perantara, sertifikat ini hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon laboratorium yang melakukan analisis. Sertifikat hendaklah

11.19 If new certificates are issued by or on behalf of repackers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They

juga mencantumkan referensi nama dan alamat pembuat asal dan Sertifikat bets asli, salinannya hendaklah dilampirkan.

should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

Pemantauan Stabilitas BAO

Stability Monitoring of APIs

11.20 Program pengujian stabilitas *on-going* yang terdokumentasi hendaklah dirancang untuk memantau karakteristik stabilitas BAO dan hasilnya hendaklah digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan, tanggal uji ulang atau kedaluwarsa yang sesuai.

11.20 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.

11.21 Prosedur pengujian yang digunakan dalam uji stabilitas hendaklah divalidasi dan mengindikasikan stabilitas.

11.21 The test procedures used in stability testing should be validated and be stability indicating.

11.22 Sampel untuk uji stabilitas hendaklah disimpan dalam wadah yang menyimulasikan wadah di pasar. Sebagai contoh, jika BAO di pasarkan dalam kantong yang ditempatkan dalam drum fiber, sampel untuk uji stabilitas dapat dikemas dalam kantong dengan bahan yang sama dan dalam drum skala kecil dengan komposisi bahan yang serupa atau identik dengan drum yang digunakan di pasar.

11.22 Stability samples should be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fiber drums, stability samples can be packaged in bags of the same material and in smaller scale drums of similar or identical material composition to the market drums.

11.23 Lazimnya tiga bets komersial pertama hendaklah digunakan pada program pemantauan stabilitas untuk mengonfirmasi tanggal uji ulang atau kedaluwarsa. Namun jika data dari uji sebelumnya menunjukkan bahwa BAO diharapkan tetap stabil selama minimal dua tahun, dapat digunakan kurang dari tiga bets

11.23 Normally the first three commercial production batches should be placed on the stability monitoring program to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.

11.24 Sesudah itu setidaknya satu bets per tahun dari BAO yang dibuat (kecuali tidak ada yang diproduksi pada tahun tersebut) hendaklah ditambahkan pada program pemantauan stabilitas dan diuji paling sedikit setahun sekali untuk mengonfirmasi stabilitas.

11.24 Thereafter, at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) should be added to the stability monitoring program and tested at least annually to confirm the stability.

11.25 Terhadap BAO yang masa simpannya pendek hendaklah lebih sering dilakukan pengujian. Sebagai contoh, terhadap BAO

11.25 For APIs with short shelf-lives, testing should be done more frequently. For example, for those biotechnological/

bioteknologi/biologi dan BAO lain yang masa simpannya satu tahun atau kurang, sampel stabilitas hendaklah diperoleh dan diuji tiap bulan untuk tiga bulan pertama dan pada interval tiga bulan setelahnya. Jika data yang ada mengonfirmasi bahwa stabilitas BAO tidak bermasalah, dapat dipertimbangkan pengurangan interval uji spesifik (misal: pengujian 9 bulan).

biologic and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples should be obtained and should be tested monthly for the first three months, and at three month intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. 9 month testing) can be considered.

11.26 Jika sesuai, kondisi penyimpanan stabilitas hendaklah konsisten dengan *ICH Guidelines on Stability*.

11.26 Where appropriate, the stability storage conditions should be consistent with the ICH guidelines on stability.

Penanggalan Kedaluwarsa dan Uji Ulang

Expiry and Retest Dating

11.27 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal kedaluwarsa dan uji ulang telah disetujui, hendaklah tersedia informasi stabilitas pendukung (misal: data yang dipublikasikan, hasil uji).

11.27 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information should be available (e.g. published data, test results).

11.28 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO hendaklah berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal kedaluwarsa.

11.28 An API expiry or retest date should be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.

11.29 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO awal dapat ditetapkan berdasarkan bets skala pilot jika (1) bets skala pilot menerapkan metode pembuatan dan prosedur yang menyimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada skala pembuatan komersial; dan (2) mutu BAO representasikan bahan yang dipakai pada skala komersial.

11.29 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot scale batches if (1) the pilot batches employ a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and (2) the quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.

11.30 Untuk tujuan uji ulang, hendaklah digunakan sampel yang representatif.

11.30 A representative sample should be taken for the purpose of performing a retest.

Sampel Pertinggal

Reserve/Retention Samples

11.31 Tujuan pengemasan dan penyimpanan sampel pertinggal adalah untuk evaluasi mutu bets BAO yang mungkin diperlukan

11.31 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of

di masa mendatang dan bukan untuk tujuan uji stabilitas.

11.32 Sampel pertinggal yang diidentifikasi secara tepat dari masing-masing bets BAO hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets yang ditentukan oleh pembuat atau selama tiga tahun setelah distribusi bets, tergantung mana yang lebih lama. Untuk BAO dengan tanggal uji ulang, sampel pertinggal yang sama hendaklah disimpan selama tiga tahun setelah bets didistribusikan seluruhnya oleh pembuat.

11.33 Sampel pertinggal hendaklah disimpan dalam sistem kemasan yang sama dengan penyimpanan BAO atau sistem yang setara dengan atau yang lebih protektif daripada sistem kemasan di pasar. Jumlah yang memadai hendaklah disimpan untuk melakukan minimal dua analisis lengkap sesuai kompendial atau dua analisis lengkap spesifikasi jika tidak ada monografi farmakope.

batches of API and not for future stability testing purposes.

11.32 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

11.33 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

BAB 12
VALIDASI

Kebijakan Validasi

12.1 Keseluruhan kebijakan perusahaan, arah dan pendekatan validasi, termasuk validasi proses produksi, prosedur pembersihan, metode analisis, prosedur pengujian pengawasan-selama-proses, sistem komputerisasi dan personel yang bertanggung jawab terhadap desain, pengkajian ulang, pengesahan dan dokumentasi tiap tahap validasi, hendaklah didokumentasikan.

12.2 Parameter/atribut kritis lazimnya diidentifikasi selama tahap pengembangan atau dari data historis; dan rentang yang diperlukan untuk operasi yang reprodusibel hendaklah didefinisikan, termasuk:

a) mendefinisikan BAO dalam hal atribut produk yang kritis;
b) mengidentifikasi parameter proses yang dapat memengaruhi atribut mutu yang kritis BAO;
c) menetapkan rentang tiap parameter proses yang kritis yang akan digunakan selama pengendalian pembuatan dan proses rutin.

12.3 Validasi hendaklah diperluas terhadap kegiatan yang diketahui bersifat kritis terhadap mutu dan kemurnian BAO.

Dokumentasi Validasi

12.4 Hendaklah dibuat protokol validasi tertulis yang merinci bagaimana suatu validasi proses tertentu akan dilaksanakan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu dan unit lain yang ditunjuk.

12.5 Protokol validasi hendaklah merinci langkah proses kritis dan kriteria keberterimaan serta tipe validasi yang akan dilaksanakan (misal retrospektif, prospektif, konkuren) dan jumlah proses produksi.

CHAPTER 12
VALIDATION

Validation Policy

12.1 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in- process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.

12.2 The critical parameters/ attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include:

a) defining the API in terms of its critical product attributes;
b) identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
c) determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.

12.3 Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

Validation Documentation

12.4 A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.

12.5 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.

12.6 Laporan validasi yang mengacu pada protokol validasi hendaklah disiapkan, yang merangkum hasil yang diperoleh, memberikan komentar terhadap penyimpangan yang ditemukan dan menarik kesimpulan yang tepat, termasuk memberikan rekomendasi perubahan untuk memperbaiki kekurangan.

12.7 Tiap variasi terhadap protokol validasi hendaklah didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat.

Kualifikasi

12.8 Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang hendaklah diselesaikan. Kualifikasi biasanya dilaksanakan dengan melakukan kegiatan berikut, baik masing-masing ataupun gabungan dari:

a) Kualifikasi Desain (KD): verifikasi terdokumentasi bahwa desain fasilitas, peralatan atau sistem yang diusulkan sesuai dengan tujuan yang dimaksudkan.

b) Kualifikasi Instalasi (KI): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi sesuai dengan desain yang telah disetujui, rekomendasi pabrik pembuat dan/atau kebutuhan pengguna.

c) Kualifikasi Operasional (KO): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi bekerja sesuai tujuan dalam semua rentang operasi yang diantisipasi.

d) Kualifikasi Kinerja (KK): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan dan sistem penunjang yang terhubung secara bersama, dapat bekerja secara efektif dan reprodusibel berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

12.6 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.

12.7 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.

Qualification

12.8 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:

a) Design Qualification (DQ): documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose.

b) Installation Qualification (IQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer's recommendations and/or user requirements.

c) Operational Qualification (OQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

d) Performance Qualification (PQ): documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.

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 reprodusibel untuk memproduksi produk antara atau BAO yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya.

12.10 Ada tiga pendekatan validasi. Validasi prospektif adalah pendekatan yang diutamakan, tetapi ada pengecualian jika pendekatan lain dapat digunakan. Pendekatan tersebut dan penerapannya akan diuraikan pada butir-butir berikut.

12.11 Validasi prospektif hendaklah dilaksanakan untuk semua proses pembuatan BAO seperti yang dijelaskan pada Butir 12.3. Validasi prospektif yang dilaksanakan pada proses pembuatan BAO hendaklah diselesaikan sebelum distribusi komersial dari produk akhir obat yang dibuat dari BAO tersebut.

12.12 Validasi konkuren dapat diterapkan jika data dari replikasi produksi yang sudah dibuat tidak tersedia karena jumlah bets BAO yang telah diproduksi terbatas, bets BAO yang jarang diproduksi atau bets BAO yang diproduksi dengan proses tervalidasi yang telah dimodifikasi. Sebelum penyelesaian validasi konkuren, bets dapat diluluskan dan digunakan dalam produk akhir obat untuk distribusi komersial berdasarkan pada pemantauan dan pengujian yang seksama dari bets BAO.

12.13 Sebuah pengecualian dapat dibuat untuk validasi retrospektif yaitu untuk proses yang telah berjalan dengan baik dan telah digunakan tanpa perubahan bermakna terhadap mutu BAO berkaitan dengan perubahan bahan baku, peralatan, sistem, fasilitas atau proses produksi. Pendekatan validasi ini dapat digunakan bilamana:

Approaches to Process Validation

12.9 Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.

12.10 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These approaches and their applicability are listed below.

12.11 Prospective validation should normally be performed for all API processes as defined in 12.3. Prospective validation performed on an API process should be completed before the commercial distribution of the final drug product manufactured from that API.

12.12 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced, API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of concurrent validation, batches can be released and used in final drug product for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.

12.13 An exception can be made for retrospective validation for well established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities, or the production process. This validation approach may be used where:

a) atribut mutu dan parameter proses kritis telah diidentifikasi;

b) kriteria keberterimaan dan pengawasan-selama-proses telah ditetapkan dengan tepat;
c) tidak ada kegagalan proses/ produk bermakna yang bukan disebabkan oleh kesalahan operator atau kegagalan peralatan yang tidak berhubung- an dengan kesesuaian peralat- an; dan
d) profil impuritas BAO telah ditetapkan.

a) critical quality attributes and critical process parameters have been identified;
b) appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established;
c) there have not been significant process/product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability; and
d) Impurity profiles have been established for the existing API.

12.14 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah representatif untuk semua bets yang diproduksi selama periode pengkajian, termasuk bets yang tidak memenuhi spesifikasi dan jumlahnya cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Sampel pertinggal dapat diuji untuk memperoleh data untuk memvalidasi proses secara retrospektif.

12.14 Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

Program Validasi Proses

Process Validation Program

12.15 Jumlah proses produksi yang digunakan untuk validasi hendaklah bergantung pada pertimbangan kerumitan proses atau besar perubahan proses. Untuk validasi prospektif dan konkuren tiga bets produksi berturut-turut yang sukses hendaklah digunakan sebagai panduan, tetapi mungkin terdapat situasi di mana proses produksi tambahan diperlukan untuk menjamin pembuktian konsistensi proses (misal proses BAO yang kompleks atau proses BAO dengan waktu penyelesaian yang diperpanjang). Untuk validasi retrospektif, secara umum data dari 10-30 bets berturut-turut hendaklah diperiksa untuk menilai konsistensi proses, tetapi jumlah bets yang lebih sedikit dapat diperiksa jika dijustifikasi.

12.15 The number of process runs for validation should depend on the complexity of the process or the magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches should be used as a guide, but there may be situations where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g., complex API processes or API processes with prolonged completion times). For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

12.16 Parameter proses kritis hendaklah diawasi dan dipantau selama studi validasi proses. Parameter proses yang tidak berkaitan dengan mutu, seperti variabel yang dikendalikan untuk pengurangan konsumsi energi atau pemakaian peralatan, tidak perlu dimasukkan dalam validasi proses.

12.17 Validasi proses hendaklah mengonfirmasi bahwa profil impuritas tiap BAO berada dalam rentang yang ditetapkan. Profil impuritas hendaklah sebanding dengan atau lebih baik daripada data historis dan, di mana berlaku, profil yang ditetapkan selama pengembangan proses atau terhadap bets yang digunakan untuk studi klinis dan toksikologis yang esensial.

Pengkajian Berkala Sistem Validasi

12.18 Sistem dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memverifikasi bahwa sistem dan proses tersebut masih beroperasi sesuai hasil validasi. Revalidasi tidak perlu dilakukan jika tidak ada perubahan bermakna yang dibuat pada sistem atau proses dan hasil pengkajian mutu mengonfirmasi bahwa sistem atau proses secara konsisten memproduksi bahan sesuai spesifikasi.

Validasi Pembersihan

12.19 Prosedur pembersihan hendaklah divalidasi. Secara umum validasi pembersihan hendaklah diarahkan pada situasi atau tahap proses di mana kontaminasi atau pemindahan bahan menyebabkan risiko tertinggi pada mutu BAO. Sebagai contoh, pada produksi awal mungkin tidak perlu memvalidasi prosedur pembersihan peralatan jika residu dihilangkan dengan langkah pemurnian berikutnya.

12.20 Validasi prosedur pembersihan hendaklah menggambarkan pola penggunaan peralatan aktual. Jika

12.16 Critical process parameters should be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.

12.17 Process validation should confirm that the impurity profile for each API is within the limits specified. The impurity profile should be comparable to or better than historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

Periodic Review of Validated Systems

12.18 Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

Cleaning Validation

12.19 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.

12.20 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or

beragam BAO atau produk antara dibuat dengan peralatan yang sama dan peralatan tersebut dibersihkan dengan proses yang sama, produk antara atau BAO yang representatif dapat dipilih untuk validasi pembersihan. Pemilihan ini hendaklah berdasarkan pada kelarutan dan tingkat kesulitan pembersihan serta kalkulasi batas residu berdasarkan potensi, toksisitas dan stabilitas.

intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.

12.21 Protokol validasi pembersihan hendaklah menjelaskan peralatan yang akan dibersihkan, prosedur, bahan, tingkat kebersihan yang dapat diterima, parameter yang dipantau dan dikendalikan, serta metode analisis. Protokol hendaklah juga menunjukkan tipe sampel yang akan diperoleh dan bagaimana sampel tersebut dikumpulkan dan diberi label.

12.21 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.

12.22 Pengambilan sampel hendaklah meliputi cara usap, pembilasan atau metode lain (misal ekstraksi langsung) yang sesuai untuk mendeteksi residu larut dan yang tidak larut. Metode pengambilan sampel yang digunakan hendaklah mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan. Pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dipraktekkan jika permukaan yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tanki pereaksi dengan lubang akses (*port)* kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer*).

12.22 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

12.23 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki sensitivitas untuk mendeteksi residu atau kontaminan. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup sensitif untuk mendeteksi tingkat residu atau kontaminan yang dapat diterima yang telah ditetapkan.

12.23 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable

Metode tingkat perolehan kembali yang dapat dicapai hendaklah ditetapkan. Batas residu hendaklah praktis, dapat dicapai, dapat diverifikasi dan berdasarkan pada residu yang paling mudah terlepas. Batas dapat ditetapkan berdasarkan aktivitas minimum farmakologis, toksikologis atau fisiologis yang diketahui dari BAO atau komponennya yang paling mudah terlepas.

recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable, and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.

12.24 Studi pembersihan/sanitasi peralatan hendaklah ditujukan terhadap kontaminasi mikrobiologi dan endotoksin untuk semua proses di mana ada kebutuhan untuk mengurangi jumlah total mikroba atau endotoksin dalam BAO atau proses lain di mana kontaminasi seperti itu perlu diperhatikan (misal BAO nonsteril yang digunakan untuk pembuatan produk steril).

12.24 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).

12.25 Prosedur pembersihan hendaklah dipantau pada interval yang ditetapkan – setelah validasi - untuk memastikan prosedur ini efektif saat digunakan selama produksi rutin. Jika memungkinkan kebersihan peralatan dapat dipantau dengan pengujian analisis dan pemeriksaan visual. Inspeksi visual dapat mendeteksi kontaminasi yang besar dan terkumpul di area kecil yang tidak dapat dideteksi dengan pengambilan sampel dan/atau analisis.

12.25 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.

Validasi Metode Analisis

Validation of Analytical Methods

12.26 Metode analisis hendaklah divalidasi kecuali metode yang digunakan tersebut terdapat dalam farmakope yang relevan atau rujukan standar lain yang diakui. Meskipun demikian kesesuaian semua metode pengujian yang digunakan hendaklah diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.

12.26 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.

12.27 Metode hendaklah divalidasi dengan mempertimbangkan karakteristik yang tercakup dalam *ICH Guidelines*

12.27 Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH

tentang validasi metode analisis. Tingkat validasi analitis yang dilaksanakan hendaklah menggambarkan tujuan analisis dan tahapan proses produksi BAO.

12.28 Kualifikasi peralatan analitis yang tepat hendaklah dipertimbangkan sebelum memulai validasi metode analisis.

12.29 Catatan lengkap hendaklah dibuat untuk tiap modifikasi metode analisis yang tervalidasi. Catatan seperti itu hendaklah mencakup alasan modifikasi dan data yang tepat untuk memverifikasi di mana modifikasi tersebut memberikan hasil yang akurat dan dapat dipercaya sesuai metode yang ditetapkan.

guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.

12.28 Appropriate qualification of analytical equipment should be considered before starting validation of analytical methods.

12.29 Complete records should be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records should include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

BAB 13
PENGENDALIAN TERHADAP PERUBAHAN

13.1 Sistem pengendalian perubahan formal hendaklah ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAO.

13.2 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk identifikasi, dokumentasi, pengkajian yang tepat dan persetujuan perubahan bahan baku, spesifikasi, metode analisis, fasilitas, sistem pendukung, peralatan (termasuk perangkat keras komputer), tahap proses, label dan bahan pengemas, serta perangkat lunak komputer.

13.3 Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBBAOB hendaklah dibuat *draft*, dikaji dan disetujui oleh unit organisasi yang terkait dengan perubahan tersebut, serta dikaji dan disetujui oleh unit mutu.

13.4 Dampak potensial dari perubahan yang diajukan terhadap mutu produk antara atau BAO hendaklah dievaluasi. Suatu prosedur klasifikasi dapat membantu dalam penentuan tingkat pengujian, validasi dan dokumentasi yang diperlukan untuk menjustifikasi perubahan terhadap proses tervalidasi. Perubahan dapat diklasifikasikan (misal sebagai minor atau mayor) tergantung sifat dan besar perubahan serta dampak dari perubahan tersebut terhadap proses. Pertimbangan ilmiah hendaklah menetapkan pengujian dan studi validasi tambahan yang tepat untuk menjustifikasi suatu perubahan dalam proses yang tervalidasi.

13.5 Saat menerapkan perubahan yang disetujui, hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa semua dokumen yang terpengaruh oleh perubahan tersebut direvisi.

CHAPTER 13
CHANGE CONTROL

13.1 A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.

13.2 Written procedures should provide for the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials, and computer software.

13.3 Any proposals for GMP relevant changes should be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organisational units, and reviewed and approved by the quality unit(s).

13.4 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API should be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific judgement should determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

13.5 When implementing approved changes, measures should be taken to ensure that all documents affected by the changes are revised.

13.6 Setelah perubahan diimplementasikan hendaklah dilakukan evaluasi terhadap beberapa bets pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.

13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa yang ditetapkan hendaklah dievaluasi. Jika diperlukan, sampel produk antara atau BAO yang diproduksi dengan proses yang dimodifikasi dapat dimasukkan ke dalam program stabilitas dipercepat dan/atau dapat ditambahkan pada program pemantauan stabilitas.

13.8 Pabrik pembuat bentuk sediaan yang sedang menggunakan BAO hendaklah diberitahu mengenai perubahan terhadap prosedur pengendalian produksi dan proses yang dapat berdampak terhadap mutu BAO.

13.6 After the change has been implemented, there should be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.

13.7 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates should be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability program and/or can be added to the stability monitoring program.

13.8 Current dosage form manufacturers should be notified of changes from established production and process control procedures that can impact the quality of the API.

BAB 14
PENOLAKAN DAN PENGGUNAAN ULANG BAHAN

Penolakan

14.1 Produk antara dan BAO yang gagal memenuhi spesifikasi hendaklah diberi identitas sesuai status dan dikarantina. Produk antara atau BAO tersebut dapat diproses ulang atau dikerjakan ulang seperti diuraikan di bawah ini. Disposisi akhir bahan yang ditolak hendaklah dicatat.

Pengolahan Ulang

14.2 Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak memenuhi standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan pengolahan ulang dengan mengulangi tahap kristalisasi atau tahap manipulasi kimia atau fisika yang tepat (misal: destilasi, filtrasi, kromatografi, penggilingan) yang merupakan bagian dari proses pembuatan, secara umum dapat diterima. Bagaimanapun, jika pengolahan ulang seperti itu dilakukan terhadap sebagian besar bets, pengolahan ulang tersebut hendaklah dimasukkan sebagai bagian dari proses pembuatan standar.

14.3 Pelanjutan suatu langkah proses setelah suatu uji pengawasan-selama-proses yang menunjukkan bahwa langkah tersebut tidak lengkap, dianggap sebagai bagian dari proses normal. Hal ini tidak dianggap sebagai pengolahan ulang.

14.4 Mengembalikan bahan tidak tereaksi ke dalam suatu proses dan mengulangi reaksi kimia dianggap sebagai pengolahan ulang kecuali hal ini merupakan bagian dari proses yang ditetapkan. Pengolahan ulang demikian hendaklah didahului dengan evaluasi secara seksama untuk memastikan mutu produk antara atau BAO tidak terpengaruh dampak buruk berkaitan dengan potensi pembentukan produk-

CHAPTER 14
REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS

Rejection

14.1 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.

Reprocessing

14.2 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.

14.3 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.

14.4 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be reprocessing unless it is part of the established process. Such reprocessing should be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely impacted due to the potential formation of by-products and over-reacted materials.

samping dan bahan hasil reaksi berlebihan (*over-reacted*).

Pengerjaan Ulang

14.5 Sebelum keputusan diambil terhadap pengerjaan ulang bets yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, hendaklah dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian.

14.6 Terhadap bets yang dikerjakan ulang hendaklah dilakukan evaluasi dan pengujian yang sesuai, uji stabilitas bila diperlukan dan dokumentasi yang menunjukkan bahwa produk hasil pengerjaan ulang memiliki mutu setara dengan yang diproduksi melalui proses orisinal. Validasi konkuren sering merupakan pendekatan validasi yang tepat untuk prosedur pengerjaan ulang. Hal ini memungkinkan suatu protokol menetapkan prosedur pengerjaan ulang, cara pelaksanaan dan hasil yang diharapkan. Jika hanya ada satu bets yang harus dikerjakan ulang, maka satu laporan dapat dibuat dan bets tersebut diluluskan untuk distribusi segera setelah dinyatakan lulus pengujian.

14.7 Hendaklah prosedur dapat membandingkan profil impuritas dari masing-masing bets yang dikerjakan ulang dengan bets yang dibuat dengan proses yang telah ditetapkan. Jika metode analisis rutin tidak memadai untuk mengarakterisasi bets yang dikerjakan ulang, hendaklah digunakan metode tambahan.

Perolehan Kembali Bahan dan Pelarut

14.8 Perolehan kembali (misal dari *mother liquor* atau filtrat) reaktan, produk antara atau BAO dapat diterima, jika menggunakan prosedur yang disetujui untuk proses perolehan kembali dan bahan perolehan tersebut memenuhi spesifikasi yang sesuai tujuan penggunaannya.

Reworking

14.5 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for nonconformance should be performed.

14.6 Batches that have been reworked should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.

14.7 Procedures should provide for comparing the impurity profile of each reworked batch against batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the reworked batch, additional methods should be used.

Recovery of Materials and Solvents

14.8 Recovery (e.g. from mother liquor or filtrates) of reactants, intermediates, or the API is considered acceptable, provided that approved procedures exist for the recovery and the recovered materials meet specifications suitable for their intended use.

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.

14.9 Solvents can be recovered and reused in the same processes or in different processes, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before reuse or co-mingling with other approved materials.

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.

14.10 Fresh and recovered solvents and reagents can be combined if adequate testing has shown their suitability for all manufacturing processes in which they may be used.

14.11 Penggunaan pelarut hasil perolehan kembali, *mother liquor* dan bahan perolehan kembali lain hendaklah didokumentasikan secara memadai.

14.11 The use of recovered solvents, mother liquors, and other recovered materials should be adequately documented.

Pengembalian

Returns

14.12 Produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diberi identitas status yang sesuai dan dikarantina.

14.12 Returned intermediates or APIs should be identified as such and quarantined.

14.13 Jika kondisi penyimpanan atau pengiriman sebelum atau selama pengembalian produk antara atau BAO atau kondisi wadah menimbulkan keraguan akan mutunya, produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diproses ulang, dikerjakan ulang atau dimusnahkan dengan tepat.

14.13 If the conditions under which returned intermediates or APIs have been stored or shipped before or during their return or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned intermediates or APIs should be reprocessed, reworked, or destroyed, as appropriate.

14.14 Catatan untuk produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah disimpan. Untuk tiap pengembalian, dokumentasi hendaklah mencakup:

a) nama dan alamat penerima,

b) nama produk antara atau BAO, nomor bets dan jumlah yang dikembalikan,

c) alasan pengembalian,

d) penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAO yang dikembalikan.

14.14 Records of returned intermediates or APIs should be maintained. For each return, documentation should include:

a) name and address of the consignee,

b) intermediate or API, batch number and quantity returned,

c) reason for return,

d) use or disposal of the returned intermediate or API.

BAB 15
KELUHAN DAN PENARIKAN

15.1 Semua keluhan yang berkaitan dengan mutu, apakah yang diterima secara lisan atau tertulis hendaklah dicatat dan diinvestigasi menurut suatu prosedur tertulis.

15.2 Catatan keluhan hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat pengaju keluhan;
- b) nama (dan, jika perlu jabatan) dan nomor telepon orang yang menyampaikan keluhan;
- c) sifat keluhan (termasuk nama dan no. bets BAO);
- d) tanggal keluhan diterima;
- e) tindakan awal yang diambil (termasuk tanggal dan identitas personel pengambil tindakan);
- f) tindak lanjut yang telah diambil;
- g) respon yang diberikan kepada pengaju asal keluhan (termasuk tanggal respon dikirimkan); dan
- h) keputusan akhir terhadap bets/lot produk antara atau BAO.

15.3 Catatan keluhan hendaklah disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi produk terkait dan tingkat keseriusan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan secepatnya.

15.4 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang mendefinisikan keadaan apa saja yang dipertimbangkan untuk melakukan penarikan produk antara atau BAO.

15.5 Prosedur penarikan hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan dan bagaimana bahan yang ditarik diperlakukan.

CHAPTER 15
COMPLAINTS AND RECALLS

15.1 All quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure.

15.2 Complaint records should include:
- a) name and address of complainant;
- b) name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint;
- c) complaint nature (including name and batch number of the API);
- d) date complaint is received;
- e) action initially taken (including dates and identity of person taking the action);
- f) any follow-up action taken;
- g) response provided to the originator of complaint (including date response sent); and
- h) final decision on intermediate or API batch or lot.

15.3 Records of complaints should be retained in order to evaluate trends, product related frequencies, and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.

15.4 There should be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered.

15.5 The recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated.

15.6 Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, Badan POM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya.

15.6 In the event of a serious or potentially life-threatening situation, Badan POM, and/or international authorities should be informed and their advice sought.

BAB 16
PABRIK (TERMASUK LABORATORIUM) PENERIMA KONTRAK

16.1 Semua Penerima Kontrak hendaklah memenuhi CPBBAOB seperti tercantum dalam Aneks ini. Pertimbangan khusus hendaklah diberikan untuk pencegahan kontaminasi silang dan untuk memastikan ketertelusuran.

16.2 Penerima Kontrak hendaklah dievaluasi oleh Pemberi Kontrak untuk memastikan kepatuhan terhadap CPBBAOB mengenai kegiatan spesifik yang terjadi di pabrik penerima kontrak.

16.3 Hendaklah tersedia kontrak tertulis dan disetujui atau persetujuan formal antara Pemberi dan Penerima Kontrak yang menjelaskan tanggung jawab CPBBAOB secara rinci, termasuk tindakan terkait mutu oleh masing-masing pihak.

16.4 Kontrak hendaklah mencakup pemberian izin bagi Pemberi Kontrak untuk mengaudit fasilitas Penerima Kontrak mengenai kepatuhan terhadap CPBBAOB.

16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak tidak boleh memberikan kepada pihak ketiga pekerjaan mana pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak, tanpa sebelumnya ada evaluasi dan persetujuan dari Pemberi Kontrak mengenai kesepakatan tersebut.

16.6 Catatan pembuatan dan laboratorium hendaklah disimpan dan selalu tersedia di pabrik Penerima Kontrak di mana kegiatan dilakukan.

16.7 Perubahan proses, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau persyaratan kontrak lain tidak boleh dilakukan kecuali Pemberi Kontrak diinformasikan dan menyetujui perubahan tersebut.

CHAPTER 16
CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES)

16.1 All contract manufacturers (including laboratories) should comply with the GMP defined in this Annex. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.

16.2 Contract manufacturers (including laboratories) should be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations occurring at the contract sites.

16.3 There should be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.

16.4 The contract should permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.

16.5 Where subcontracting is allowed, the contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.

16.6 Manufacturing and laboratory records should be kept at the site where the activity occurs and be readily available.

16.7 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

BAB 17
AGEN, PERANTARA, PEDAGANG, DISTRIBUTOR, PERUSAHAAN PENGEMASAN ULANG DAN PERUSAHAAN PELABELAN ULANG

Penerapan

17.1 Bab ini berlaku untuk pihak manapun, kecuali pabrik orisinal, yang boleh memperdagangkan dan/atau memiliki, mengemas ulang, melabel ulang, memanipulasi, mendistribusikan atau menyimpan BAO atau produk antara.

17.2 Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah mematuhi CPBBAOB seperti dijelaskan dalam Aneks ini.

Ketertelusuran BAO dan Produk Antara yang Didistribusikan

17.3 Para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah memastikan ketertelusuran yang lengkap dari BAO dan produk antara yang didistribusikan. Dokumen yang disimpan dan tersedia hendaklah mencakup:

a) identitas pabrik orisinal;
b) alamat pabrik orisinal;
c) surat pesanan;
d) surat pemuatan barang/*bills of lading* (dokumentasi transportasi);
e) dokumen penerimaan;
f) nama atau tujuan pengiriman BAO atau produk antara;
g) nama pabrik pembuat dan nomor bets BAO atau produk antara;
h) catatan transportasi dan distribusi;
i) semua Sertifikat Analisis yang otentik, termasuk yang diterbitkan pabrik orisinal;
j) tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa.

CHAPTER 17
AGENTS, BROKER, TRADER, DISTRIBUTORS, REPACKERS AND RELABELLERS

Applicability

17.1 This chapter applies to any party other than the original manufacturer who may trade and/or take possession, repack, relabel, manipulate, distribute or store an API or intermediate.

17.2 All agents, brokers, traders, distributors, repackers, and relabellers should comply with GMP as defined in this Annex.

Traceability of Distributed APIs and Intermediates

17.3 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain complete traceability of APIs and intermediates that they distribute. Documents that should be retained and available include:

a) Identity of original manufacturer;
b) Address of original manufacturer;
c) Purchase orders;
d) Bills of ladding (transportation documentation);
e) Receipt document;
f) name or designation of API or intermediate;
g) name and batch number of the API or intermediate manufacturer;
h) transportation and distribution records;
i) all authentic Certificates of Analysis, including those of the original manufacturer;
j) retest or expiry date.

Manajemen Mutu

17.4 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemasan ulang atau perusahaan pelabelan ulang hendaklah menetapkan, mendokumentasikan dan mengimplementasikan sistem manajemen mutu yang efektif, seperti dijelaskan pada Bab 2 Manajemen Mutu.

Quality Management

17.4 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should establish, document and implement an effective system of managing quality, as specified in Chapter 2 Quality Management.

Pengemasan Ulang, Pelabelan Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara

17.5 Pengemasan ulang, pelabelan ulang dan penyimpanan BAO dan produk antara hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian CPBBAOB yang tepat, sebagaimana tercantum pada Pedoman ini, untuk mencegah campur baur dan kehilangan identitas atau kemurnian BAO atau produk antara.

Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates

17.5 Repackaging, relabelling and holding of APIs and intermediates should be performed under appropriate GMP controls, as stipulated in this Guide, to avoid mix-ups and loss of API or intermediate identity or purity.

17.6 Pengemasan ulang hendaklah dilakukan dalam kondisi lingkungan yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang.

17.6 Repackaging should be conducted under appropriate environmental conditions to avoid contamination and cross-contamination.

Stabilitas

17.7 Studi stabilitas untuk menjustifikasi tanggal kedaluwarsa atau uji ulang yang ditetapkan hendaklah dilakukan jika BAO atau produk antara dikemas ulang dalam tipe wadah yang berbeda dengan yang digunakan oleh pabrik pembuat BAO atau produk antara.

Stability

17.7 Stability studies to justify assigned expiration or retest dates should be conducted if the API or intermediate is repackaged in a different type of container than that used by the API or intermediate manufacturer.

Transfer Informasi

17.8 Agen, perantara, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mentransfer semua informasi tentang mutu atau regulasi yang diterima dari pabrik pembuat BAO atau produk antara kepada pelanggan maupun dari pelanggan kepada pabrik pembuat BAO atau produk antara.

Transfer of Information

17.8 Agents, brokers, distributors, repackers, or relabellers should transfer all quality or regulatory information received from an API or intermediate manufacturer to the customer, and from the customer to the API or intermediate manufacturer.

17.9 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang yang

17.9 The agent, broker, trader, distributor, repacker, or relabeller who supplies the API or intermediate to the

memasok BAO atau produk antara kepada pelanggan hendaklah memberikan nama pabrik BAO atau produk antara orisinal dan nomor bets yang dipasok.

customer should provide the name of the original API or intermediate manufacturer and the batch number(s) supplied.

17.10 Jika diminta, agen hendaklah juga memberikan identitas pabrik BAO atau produk antara orisinal kepada Badan POM. Pabrik orisinal dapat merespons Badan POM secara langsung atau melalui agen yang diberi wewenang, tergantung pada hubungan legal antara agen yang diberi wewenang dan pabrik BAO atau produk antara orisinal. (Dalam konteks ini “diberi wewenang” mengacu kepada wewenang yang diberikan oleh pabrik orisinal).

17.10 The agent should also provide the identity of the original API or intermediate manufacturer to Badan POM upon request. The original manufacturer can respond to the Badan POM directly or through its authorized agents, depending on the legal relationship between the authorized agents and the original API or intermediate manufacturer. (In this context "authorized" refers to authorized by the manufacturer.)

17.11 Petunjuk khusus untuk Sertifikat Analisis yang dicakup dalam Butir 11.15 – 11.19 hendaklah dipenuhi.

17.11 The specific guidance for Certificates of Analysis included in Section 11.15 – 11.19 should be met.

Penanganan Keluhan dan Penarikan

Handling of Complaints and Recalls

17.12 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah memelihara catatan keluhan dan penarikan, seperti yang tercantum pada Bab 15 Keluhan dan Penarikan, untuk semua keluhan dan penarikan yang ditujukan kepada mereka.

17.12 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain records of complaints and recalls, as specified in Chapter 15 Complaints and Recalls, for all complaints and recalls that come to their attention.

17.13 Jika situasi mengharuskan, hendaklah dilakukan pengkajian keluhan oleh para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang dengan pabrik orisinal BAO atau produk antara untuk menentukan apakah tindak lanjut perlu dilakukan, terhadap pelanggan lain yang mungkin telah menerima BAO atau produk antara yang sama, atau dengan Badan POM atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan hendaklah dilakukan dan didokumentasikan oleh pihak yang berkepentingan.

17.13 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should review the complaint with the original API or intermediate manufacturer in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or intermediate or with the Badan POM, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party.

17.14 Jika keluhan direferensikan ke pabrik orisinal BAO atau produk antara, catatan yang disimpan oleh agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mencantumkan semua respons yang diterima dari pabrik orisinal BAO atau produk antara (termasuk tanggal dan informasi yang diberikan).

Penanganan Produk Kembalian

17.15 Produk kembalian hendaklah ditangani seperti yang dijelaskan dalam Butir 14.14. Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah menyimpan dokumentasi dari BAO dan produk antara yang dikembalikan.

17.14 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).

Handling of Returns

17.15 Returns should be handled as specified in Section 14.14. The agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain documentation of returned APIs and intermediates.

BAB 18
PEDOMAN SPESIFIK UNTUK BAO YANG DIBUAT DENGAN CARA KULTUR SEL/FERMENTASI

Umum

18.1 Bab 18 dimaksudkan untuk menjelaskan pengawasan khusus untuk BAO atau produk antara yang dibuat dengan kultur sel atau fermentasi dengan menggunakan organisme alami atau rekombinan dan yang belum cukup diuraikan di bab sebelumnya. Ini tidak dimaksudkan sebagai bab yang berdiri sendiri. Secara umum, prinsip CPBBAOB di bab lain tetap berlaku. Perlu dicatat bahwa prinsip fermentasi untuk proses "klasik" untuk memproduksi molekul kecil dan untuk proses yang menggunakan organisme rekombinan dan non- rekombinan untuk memproduksi protein dan/atau polipeptida adalah sama, walaupun tingkat pengendalian akan berbeda. Jika perlu, bab ini akan menjelaskan perbedaan tersebut. Secara umum, tingkat pengendalian untuk proses bioteknologi yang digunakan untuk memproduksi protein dan polipetida lebih besar daripada untuk proses fermentasi klasik.

18.2 Istilah "proses bioteknologi" (biotek) mengacu kepada penggunaan sel atau organisme yang telah dibiakkan atau dimodifikasi dengan DNA rekombinan, hibridoma atau teknologi lain untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan proses bioteknologi biasanya terdiri dari zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein dan polipeptida, untuk mana pedoman spesifik diberikan di bab ini. BAO tertentu dengan berat molekul rendah, seperti antibiotik, asam amino, vitamin dan karbohidrat, juga dapat diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan. Tingkat pengawasan BAO tipe ini sama dengan yang diterapkan untuk fermentasi klasik.

CHAPTER 18
SPESIFIC GUIDANCE FOR APIs MANUFACTURED BY CELL CULTURE/FERMENTATION

General

18.1 Chapter 18 is intended to addressspecific controls for APIs or intermediates manufactured by cell culture or fermentation using natural or recombinant organisms and that have not been covered adequately in the previous chapters. It is not intended to be a stand-alone chapter. In general, the GMP principles in the other chapters of this document apply. Note that the principles of fermentation for "classical" processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this chapter will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that for classical fermentation processes.

18.2 The term "biotechnological process" (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this chapter. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.

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.

18.3 The term “classical fermentation” refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by “classical fermentation” are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.

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.

18.4 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.

18.5 Pengawasan yang tepat hendaklah ditetapkan pada semua tahap pembuatan untuk menjamin mutu produk antara dan/atau BAO. Sementara Pedoman ini mulai pada langkah kultur sel/fermentasi, langkah sebelumnya (misal pembuatan bank sel) hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian proses yang tepat. Pedoman ini meliputi kultur sel/fermentasi sejak sebuah vial dari bank sel yang diambil kembali untuk penggunaan dalam pembuatan.

18.5 Appropriate controls should be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this Guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) should be performed under appropriate process controls. This Guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.

18.6 Hendaklah digunakan pengendalian peralatan dan lingkungan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Kriteria keberterimaan

18.6 Appropriate equipment and environmental controls should be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of

mutu lingkungan dan frekuensi pemantauan hendaklah tergantung pada tahap dalam produksi dan kondisi produksi (terbuka, tertutup atau sistem yang terkungkung/ *contained*).

18.7 Secara umum, pengendalian proses hendaklah mempertimbangkan:

a) pemeliharaan Bank Sel Kerja (bila tepat);
b) inokulasi dan ekspansi kultur yang semestinya;
c) pengendalian parameter operasional kritis selama fermentasi/ kultur sel;
d) pemantauan proses pertumbuhan sel, kemampuan hidup (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan produktivitas bila tepat;
e) prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan sel, kotoran sel dan komponen media dengan tetap melindungi produk antara atau BAO dari kontaminasi (terutama mikroba) dan dari penurunan mutu;
f) pemantauan *bioburden* dan, jika diperlukan, tingkat endotoksin pada tahap produksi yang tepat; dan
g) perhatian pengamanan terhadap virus seperti dijelaskan dalam *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.*

18.8 Jika diperlukan, hendaklah dibuktikan penghilangan komponen media, protein sel inang, impuritas lain terkait proses, impuritas terkait produk dan kontaminan.

monitoring should depend on the step in production and the production conditions (open, closed, or contained systems).

18.7 In general, process controls should take into account:

a) maintenance of the Working Cell Bank (where appropriate);
b) proper inoculation and expansion of the culture;
c) control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
d) monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
e) harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
f) monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and
g) viral safety concerns as described in ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

18.8 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants should be demonstrated.

Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya

18.9 Akses ke bank sel hendaklah dibatasi untuk personel yang berwenang.

18.10 Bank sel hendaklah dijaga dalam kondisi penyimpanan yang dirancang untuk mempertahankan viabilitas dan mencegah kontaminasi.

18.11 Catatan penggunaan vial dari bank sel dan kondisi penyimpanan hendaklah dijaga.

18.12 Jika diperlukan, bank sel hendaklah dipantau secara periodik untuk menentukan kesesuaian penggunaan.

18.13 Untuk pembahasan mengenai perbankan sel yang lebih lengkap lihat pedoman *ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*.

Kultur Sel/Fermentasi

18.14 Jika memungkinkan, hendaklah digunakan sistem tertutup atau terkungkung apabila diperlukan penambahan substrat sel, media, dapar dan gas secara aseptik. Jika inokulasi pada bejana awal atau transfer berikut atau penambahan (media, dapar) dilakukan dalam bejana terbuka, hendaklah tersedia prosedur dan dilakukan pengendalian untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.15 Jika mutu BAO dapat dipengaruhi oleh kontaminasi mikroba, manipulasi dengan menggunakan bejana terbuka hendaklah dilaksanakan dalam kabinet *biosafety* atau lingkungan terkendali yang setara.

Cell Bank Maintenance and Record Keeping

18.9 Access to cell banks should be limited to authorized personnel.

18.10 Cell banks should be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.

18.11 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions should be maintained.

18.12 Where appropriate, cell banks should be periodically monitored to determine suitability for use.

18.13 See ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking.

Cell Culture/Fermentation

18.14 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems should be used where possible. If the inoculation of the initial vessel or subsequent transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there should be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

18.15 Where the quality of the API can be affected by microbial contamination, manipulations using open vessels should be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.

18.16 Personel hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai dan melaksanakan pengamanan khusus dalam menangani kultur.

18.16 Personnel should be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.

18.17 Parameter operasional kritis (misal: suhu, pH, kecepatan agitasi, penambahan gas, tekanan) hendaklah dipantau untuk menjamin konsistensinya dengan proses yang telah ditetapkan. Pertumbuhan sel, viabilitas (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan, jika diperlukan, produktivitas hendaklah dipantau. Parameter kritis akan bervariasi dari satu proses ke proses lain dan untuk fermentasi klasik, parameter tertentu (misal: viabilitas sel) mungkin tidak perlu dipantau.

18.17 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) should be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity should also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.

18.18 Peralatan kultur sel hendaklah dibersihkan dan disterilisasi setelah digunakan. Selayaknya peralatan fermentasi hendaklah dibersihkan dan disanitasi atau disterilisasi.

18.18 Cell culture equipment should be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment should be cleaned, and sanitized or sterilized.

18.19 Media kultur hendaklah disterilisasi sebelum digunakan, bila diperlukan untuk melindungi mutu BAO.

18.19 Culture media should be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.

18.20 Hendaklah tersedia prosedur yang sesuai untuk mendeteksi kontaminasi dan menentukan tindakan tepat yang akan diambil. Tindakan ini hendaklah mencakup prosedur untuk menentukan dampak kontaminasi terhadap produk dan untuk menghilangkan kontaminasi pada peralatan dan mengembalikan peralatan tersebut ke kondisi untuk digunakan pada bets berikut. Organisme asing yang diamati selama proses fermentasi hendaklah diidentifikasi selayaknya dan, jika perlu, efeknya terhadap mutu produk hendaklah dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut hendaklah dipertimbangkan dalam pemberian disposisi bahan yang diproduksi.

18.20 There should be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This should include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes should be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality should be assessed, if necessary. The results of such assessments should be taken into consideration in the disposition of the material produced.

18.21 Catatan peristiwa kontaminasi hendaklah dipelihara.

18.21 Records of contamination events should be maintained.

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.

18.22 Shared (multi-product) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of crosscontamination.

Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian

Harvesting, Isolation, and Purification

18.23 Tahap pemanenan, baik untuk memindahkan sel atau komponen selular atau untuk mengumpulkan komponen sel setelah disrupsi hendaklah dilaksanakan dalam peralatan dan area yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.23 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, should be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.

18.24 Prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan atau menginaktivasi organisme yang memproduksi, reruntuhan seluler (*cellular debris*) dan komponen media (sambil meminimalkan degradasi, kontaminasi dan kehilangan mutu) hendaklah sesuai untuk memastikan produk antara atau BAO diperoleh kembali dengan mutu yang konsisten.

18.24 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation, contamination, and loss of quality) should be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.

18.25 Semua peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah bets produk yang sama secara berurutan tanpa dilakukan pembersihan dapat diterapkan jika mutu produk antara atau BAO tidak terpengaruh.

18.25 All equipment should be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.

18.26 Jika sistem terbuka digunakan, purifikasi hendaklah dilaksanakan pada kondisi lingkungan yang tepat untuk menjaga mutu produk.

18.26 If open systems are used, purification should be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.

18.27 Pengendalian tambahan, seperti penggunaan resin kromatografi yang didedikasikan atau pengujian tambahan, mungkin diperlukan jika peralatan akan digunakan untuk berbagai produk.

18.27 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

Langkah Penghilangan/Inaktivasi Viral

18.28 Untuk informasi yang lebih spesifik lihat pedoman *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

18.29 Untuk beberapa proses, penghilangan viral dan langkah inaktivasi viral adalah langkah proses kritis dan hendaklah dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi.

18.30 Tindakan pengamanan yang sesuai hendaklah diambil untuk mencegah potensi kontaminasi viral dari langkah penghilangan/inaktivasi pra-viral ke pasca-viral. Oleh karena itu, proses terbuka hendaklah dilakukan pada area yang terpisah dari aktivitas pengolahan lain dan mempunyai unit pengendalian udara terpisah.

18.31 Peralatan yang sama tidak lazim digunakan untuk langkah purifikasi yang berbeda. Tetapi, jika peralatan yang sama harus digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan disanitasi sebelum digunakan kembali. Pengamanan yang tepat hendaklah diberikan untuk mencegah risiko virus terbawa dari langkah sebelumnya (misal: melalui peralatan atau lingkungan).

Viral Removal/Inactivation Steps

18.28 See the ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin for more specific information.

18.29 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and should be performed within their validated parameters.

18.30 Appropriate precautions should be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing should be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.

18.31 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment should be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions should be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

BAB 19
BAHAN AKTIF OBAT YANG DIGUNAKAN DALAM UJI KLINIK

Umum

19.1 Tidak semua pengendalian yang ada pada bab sebelumnya dari Pedoman ini sesuai untuk pembuatan BAO baru untuk penggunaan investigasional selama masa pengembangannya. Bab 19 ini mencakup pedoman unik yang spesifik untuk keadaan ini.

19.2 Pengendalian dalam pembuatan BAO yang digunakan untuk uji klinik hendaklah konsisten dengan tahap pengembangan produk obat yang menggunakan BAO tersebut. Prosedur proses dan pengujian hendaklah fleksibel untuk memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan mengenai proses dan uji klinis dari produk obat sejak tahap pra-klinis sampai pada tahap klinis. Ketika pengembangan obat mencapai tahap di mana BAO diproduksi untuk digunakan dalam pembuatan obat untuk uji klinis, pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa BAO tersebut dibuat di fasilitas yang tepat dengan menggunakan prosedur produksi dan pengawasan yang sesuai untuk memastikan mutu BAO.

Mutu

19.3 Konsep CPBBAOB yang tepat hendaklah diterapkan pada produksi BAO untuk digunakan dalam uji klinik dengan mekanisme yang sesuai untuk pelulusan tiap bets.

19.4 Unit mutu yang independen dari produksi hendaklah dibentuk untuk melakukan pelulusan atau penolakan masing-masing bets BAO untuk uji klinik.

19.5 Beberapa fungsi pengujian yang biasanya dilakukan oleh unit mutu dapat dilakukan oleh unit organisasi lain.

CHAPTER 19
APIs FOR USE IN CLINICAL TRIAL

General

19.1 Not all the controls in the previous chapters of this Guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development. Chapter 19 provides specific guidance unique to these circumstances.

19.2 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API.

Quality

19.3 Appropriate GMP concepts should be applied in the production of APIs for use in clinical trials with a suitable mechanism of approval of each batch.

19.4 A quality unit(s) independent from production should be established for the approval or rejection of each batch of API for use in clinical trials.

19.5 Some of the testing functions commonly performed by the quality

unit(s) can be performed within other organizational units.

19.6 Tindakan mutu hendaklah mencakup sistem pengujian bahan baku, bahan pengemas, produk antara dan BAO.

19.6 Quality measures should include a system for testing of raw materials, packaging materials, intermediates, and APIs.

19.7 Masalah proses dan mutu hendaklah dievaluasi.

19.7 Process and quality problems should be evaluated.

19.8 Pelabelan BAO untuk uji klinis hendaklah diawasi dengan tepat dan pelabelan ini hendaklah memberi identitas bahan tersebut untuk penggunaan investigasi.

19.8 Labelling for APIs intended for use in clinical trials should be appropriately controlled and should identify the material as being for investigational use.

Peralatan dan Fasilitas

Equipment and Facilities

19.9 Selama semua tahap pengembangan klinis, termasuk penggunaan fasilitas skala kecil atau laboratorium untuk membuat bets BAO untuk uji klinik, hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa peralatan dikalibrasi, bersih dan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

19.9 During all phases of clinical development, including the use of small-scale facilities or laboratories to manufacture batches of APIs for use in clinical trials, procedures should be in place to ensure that equipment is calibrated, clean and suitable for its intended use.

19.10 Prosedur untuk penggunaan fasilitas hendaklah memastikan bahwa bahan ditangani dengan cara yang dapat meminimalkan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

19.10 Procedures for the use of facilities should ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross-contamination.

Pengawasan Bahan Baku

Control of Raw Materials

19.11 Bahan baku yang digunakan dalam produksi BAO untuk uji klinik hendaklah dievaluasi melalui pengujian atau diterima berdasarkan hasil analisis pemasok dan dikenakan pengujian identitas. Bila suatu bahan dianggap berbahaya, hasil analisis pemasok dianggap cukup.

19.11 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier’s analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice.

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.

19.12 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone.

Produksi

19.13 Produksi BAO untuk penggunaan uji klinik hendaklah didokumentasikan pada buku catatan laboratorium, catatan bets atau dengan cara lain yang sesuai. Dokumen ini hendaklah meliputi informasi tentang penggunaan bahan produksi, peralatan, proses dan observasi ilmiah.

19.14 Hasil yang diharapkan dapat lebih bervariasi dan tidak selalu tepat seperti hasil yang diharapkan pada proses komersial. Investigasi terhadap variasi hasil tidak diperlukan.

Validasi

19.15 Validasi proses produksi BAO untuk uji klinik lazimnya tidak tepat, di mana suatu bets tunggal BAO diproduksi atau di mana perubahan proses selama pengembangan BAO menyebabkan replikasi bets menjadi sulit atau tidak eksak. Kombinasi pengendalian, kalibrasi dan, bila perlu, kualifikasi peralatan memberi kepastian mutu BAO selama tahap pengembangan ini.

19.16 Validasi proses hendaklah dilakukan sesuai dengan Bab 12 Validasi bila bets diproduksi untuk penggunaan komersial, bahkan bila bets diproduksi pada skala pilot atau kecil.

Perubahan

19.17 Seiring dengan pertambahan pengetahuan dan peningkatan skala produksi, perubahan diprediksi terjadi selama pengembangan. Tiap perubahan pada produksi, spesifikasi atau prosedur pengujian hendaklah dicatat secara memadai.

Pengawasan Laboratorium

19.18 Karena metode analisis yang dilakukan untuk mengevaluasi suatu bets dari BAO untuk uji klinik mungkin belum

Production

19.13 The production of APIs for use in clinical trials should be documented in laboratory notebooks, batch records, or by other appropriate means. These documents should include information on the use of production materials, equipment, processing, and scientific observations.

19.14 Expected yields can be more variable and less defined than the expected yields used in commercial processes. Investigations into yield variations are not expected.

Validation

19.15 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate; where a single API batch is produced or where process changes during API development make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration, and, where appropriate, equipment qualification assures API quality during this development phase.

19.16 Process validation should be conducted in accordance with Chapter 12 Validation when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot or small scale.

Changes

19.17 Changes are expected during development, as knowledge is gained and the production is scaled up. Every change in the production, specifications, or test procedures should be adequately recorded.

Laboratory Controls

19.18 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical

divalidasi, hendaklah metode tersebut memadai secara ilmiah.

19.19 Hendaklah ada suatu sistem untuk penyimpanan sampel pertinggal dari semua bets. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa ada suatu jumlah yang cukup dari tiap sampel pertinggal disimpan untuk suatu jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

19.20 Penanggalan kedaluwarsa dan uji ulang yang didefinisikan pada Butir 11.27 - 11.30 berlaku untuk BAO yang sudah ada juga digunakan pada uji klinik. Untuk BAO yang baru Butir 11.27 - 11.30 lazimnya tidak berlaku pada tahap awal uji klinik.

Dokumentasi

19.21 Hendaklah ada suatu sistem untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh selama pengembangan dan pembuatan BAO untuk uji klinik didokumentasikan dan tersedia.

19.22 Pengembangan dan implementasi metode analisis yang digunakan untuk mendukung pelulusan suatu bets BAO untuk uji klinik hendaklah didokumentasikan dengan tepat.

19.23 Hendaklah digunakan suatu sistem untuk menyimpan catatan dan dokumen produksi serta pengawasan. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa catatan dan dokumen disimpan untuk jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

trials may not yet be validated, they should be scientifically sound.

19.19 A system for retaining reserve samples of all batches should be in place. This system should ensure that a sufficient quantity of each reserve sample is retained for an appropriate length of time after approval, termination, or discontinuation of an application.

19.20 Expiry and retest dating as defined in Section 11.27 – 11.30 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs, Section 11.27 – 11.30 does not normally apply in early stages of clinical trials.

Documentation

19.21 A system should be in place to ensure that information gained during the development and the manufacture of APIs for use in clinical trials is documented and available.

19.22 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials should be appropriately documented.

19.23 A system for retaining production and control records and documents should be used. This system should ensure that records and documents are retained for an appropriate length of time after the approval, termination, or discontinuation of an application.

GLOSARIUM

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

Bahan
Istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan bahan baku (bahan awal, reagensia, pelarut), bahan pembantu proses, produk antara, BAO dan bahan pengemas dan label.

Bahan Awal untuk Bahan Aktif Obat
Bahan baku, produk antara atau BAO yang digunakan untuk memproduksi BAO dan fragmen struktural bermakna dalam struktur BAO. Suatu bahan awal untuk BAO dapat berupa barang niaga yang dibeli dari satu atau lebih pemasok di bawah kontrak atau persetujuan komersial atau diproduksi sendiri. Bahan awal untuk BAO lazimnya mempunyai sifat dan struktur kimiawi tertentu.

Bahan Baku
Suatu istilah umum yang digunakan untuk menyebut bahan awal, reagensia dan pelarut yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produksi produk antara atau BAO.

Bahan Aktif Obat (BAO)
Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan Pembantu Proses
Bahan, tidak termasuk pelarut, yang digunakan sebagai pembantu dalam pembuatan produk antara atau BAO tetapi tidak berpartisipasi pada suatu reaksi kimia atau biologi (misal: bahan pembantu filter, karbon aktif dan sebagainya).

GLOSSARY

For the purpose of this Annex, the following definitions are used; they may have different meanings in other contexts.

Material
A general term used to denote raw materials (starting materials, reagents, solvents), process aids, intermediates, APIs and packaging and labeling materials.

API Starting Material
A raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API. An API Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. API Starting Materials are normally of defined chemical properties and structure.

Raw Material
A general term used to denote starting materials, reagents, and solvents intended for use in the production of intermediates or APIs.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)
Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

Process Aids
Materials, excluding solvents, used as an aid in the manufacture of an intermediate or API that do not themselves participate in a chemical or biological reaction (e.g. filter aid, activated carbon, etc).

Baku Pembanding Primer
Suatu zat kimia yang telah dibuktikan otentisitasnya dan mempunyai kemurnian tinggi melalui serangkaian analisis ekstensif. Baku Pembanding ini dapat:
(1) diperoleh dari sumber resmi yang telah dikenal atau;
(2) dibuat melalui sintesis independen atau;
(3) diperoleh dari bahan dengan kemurnian tinggi yang digunakan dalam produksi atau;
(4) dibuat dengan meningkatkan kemurnian bahan yang telah ada.

Reference Standard, Primary
A substance that has been shown by an extensive set of analytical tests to be authentic material that should be of high purity. This standard can be:
(1) obtained from an officially recognized source, or;
(2) prepared by independent synthesis, or;
(3) obtained from existing production material of high purity, or;
(4) prepared by further purification of existing production material.

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.

Reference Standard, Secondary
A substance of established quality and purity, as shown by comparison to a primary reference standard, used as a reference standard for routine laboratory analysis.

Bahan Pengemas
Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau BAO selama penyimpanan dan pengangkutan.

Packaging Material
Any material intended to protect an intermediate or API during storage and transport.

Bets (atau Lot)
Suatu jumlah spesifik bahan yang diproduksi dalam suatu proses atau rangkaian proses, sehingga diharapkan menjadi homogen dalam batas yang ditetapkan. Pada produksi yang berkelanjutan, suatu bets dapat sesuai dengan fraksi dari produksi yang ditetapkan. Ukuran bets dapat ditetapkan baik dengan jumlah yang tetap maupun dengan jumlah yang diproduksi dalam interval waktu tertentu.

Batch (or Lot)
A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

Bioburden
Batas dan jenis mirkoorganisme (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.

Bioburden
The level and type (e.g. objectionable or not) of micro-organisms that can be present in raw materials, API starting materials, intermediates or APIs. Bioburden should not be considered contamination unless the levels have been exceeded or defined objectionable organisms have been detected.

Deviasi
Penyimpangan terhadap suatu instruksi yang telah disetujui atau standar yang telah ditetapkan.

Deviation
Departure from an approved instruction or established standard.

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.

Yield, Theoretical
The quantity that would be produced at any appropriate phase of production, based upon the quantity of material to be used, in the absence of any loss or error in actual production.

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.

Yield, Expected
The quantity of material or the percentage of theoretical yield anticipated at any appropriate phase of production based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data.

Impuritas
Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau BAO.

Impurity
Any component present in the intermediate or API that is not the desired entity.

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.

Calibration
The demonstration that a particular instrument or device produces results within specified limits by comparison with those produced by a reference or traceable standard over an appropriate range of measurements.

Karantina
Status bahan yang diisolasi secara fisik atau cara lain yang efektif sambil menunggu keputusan berikutnya yaitu pelulusan atau penolakan.

Quarantine
The status of materials isolated physically or by other effective means pending a decision on their subsequent approval or rejection.

Kontaminasi
Masuknya impuritaskimiawi 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.

Contamination
The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, intermediate, or API during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

Kontaminasi silang
Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

Cross-Contamination
Contamination of a material or product with another material or product.

Kriteria Keberterimaan
Batas numerik, rentang atau pengukuran lain yang sesuai untuk penerimaan hasil pengujian.

Acceptance Criteria
Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of test results.

Kualifikasi
Tindakan pembuktian dan pendokumentasian dengan cara yang sesuai bahwa peralatan atau sistem penunjang dipasang dengan semestinya, bekerja dengan benar dan benar

Qualification
Action of proving and documenting that equipment or ancillary systems are properly installed, work correctly, and actually lead to the expected results. Qualification is part of

memberikan hasil yang diharapkan. Kualifikasi merupakan bagian dari validasi, tetapi tahap kualifikasi itu sendiri tidak mewakili validasi proses.

Kritikal
Menggambarkan suatu tahap proses, kondisi proses, persyaratan pengujian atau parameter lain yang relevan atau aspek yang harus diawasi dalam batas kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa BAO memenuhi spesifikasi.

Label
Label adalah bahan cetak yang menunjukkan nama atau kode identifikasi produk, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

Lot
Lihat Bets

Mother Liquor
Cairan residu yang tersisa setelah proses kristalisasi atau isolasi. Suatu mother liquor dapat mengandung bahan tidak bereaksi, produk antara, sejumlah BAO dan/atau impuritas. Mother liquor dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

Nomor Bets (atau Nomor Lot)
Kombinasi unik dari nomor, huruf dan/atau simbol yang mengidentifikasi suatu bets (atau lot) dan dari mana riwayat produksi dan distribusi dapat ditentukan.

Nomor Lot
Lihat Nomor Bets

Pelarut
Suatu cairan anorganik atau organik yang digunakan sebagai pembawa untuk penyiapan larutan atau suspensi dalam pembuatan suatu produk antara atau BAO.

Pemastian Mutu
Seluruh pengaturan terorganisasi yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa semua BAO memenuhi persyaratan mutu yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya dan sistem mutu tersebut dipelihara.

validation, but the individual qualification steps alone do not constitute process validation.

Critical
Describes a process step, process condition, test requirement, or other relevant parameter or item that must be controlled within predetermined criteria to ensure that the API meets its specification.

Labels
Labels are printed materials which indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

Lot
See Batch

Mother Liquor
The residual liquid which remains after the crystallization or isolation processes. A mother liquor may contain unreacted materials, intermediates, levels of the API and/or impurities. It may be used for further processing.

Batch Number (or Lot Number)
A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

Lot Number see Batch Number
See Batch Number

Solvent
An inorganic or organic liquid used as a vehicle for the preparation of solutions or suspensions in the manufacture of an intermediate or API.

Quality Assurance (QA)
The sum total of the organised arrangements made with the object of ensuring that all APIs are of the quality required for their intended use and that quality systems are maintained.

Pembuatan
Seluruh rangkaian kegiatan dari penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAO dan pengawasan terkait.

Pabrik Pembuat Penerima Kontrak
Pabrik pembuat yang melakukan beberapa aspek pembuatan untuk kepentingan pabrik pembuat pemberi kontrak.

Pengawasan Mutu
Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

Pengawasan Proses
Lihat Pengawasan-Selama-Proses

Pengawasan – Selama – Proses (atau Pengawasan Proses)
Pemeriksaan yang dilakukan selama produksi untuk memantau dan, bila perlu, untuk menyesuaikan proses dan/atau untuk memastikan produk antara atau BAO memenuhi spesifikasinya.

Pengerjaan Ulang
Pengenaan suatu produk antara atau BAO yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi pada satu atau lebih tahap pengolahan yang berbeda dari proses pembuatan yang telah ditentukan untuk memperoleh produk antara atau BAO dengan mutu yang dapat diterima (misal: kristalisasi ulang dengan suatu pelarut yang berbeda).

Pengesahan (Tanda Tangan)
Catatan perorangan yang melakukan suatu kegiatan atau pengkajian tertentu. Catatan ini dapat berupa paraf, tanda tangan, stempel pribadi atau tanda tangan elektronis 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

Manufacture
All operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage, and distribution of APIs and related controls.

Contract Manufacturer
A manufacturer performing some aspect of manufacturing on behalf of the original manufacturer.

Quality Control (QC)
Checking or testing that specifications are met.

Process Control
See In-Process Control

In-Process Control (or Process Control)

Checks performed during production in order to monitor and, if appropriate, to adjust the process and/or to ensure that the intermediate or API conforms to its specifications.

Reworking
Subjecting an intermediate or API that does not conform to standards or specifications to one or more processing steps that are different from the established manufacturing process to obtain acceptable quality intermediate or API (e.g., recrystallizing with a different solvent).

Signed (Signature)
The record of the individual who performed a particular action or review. This record can be initials, full handwritten signature, personal seal, or authenticated and secure electronic signature.

Reprocessing
Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process.

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.

Continuation of a process step after an inprocess control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process, and not reprocessing.

Produk Antara
Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses BAO yang mengalami perubahan molekular lebih lanjut atau pemurnian sebelum menjadi BAO. Produk antara dapat atau tidak dapat diisolasi. (Catatan: Pedoman ini hanya ditujukan untuk produk antara yang diproduksi setelah industri menetapkan titik di mana produksi BAO dimulai).

Intermediate
A material produced during steps of the processing of an API that undergoes further molecular change or purification before it becomes an API. Intermediates may or may not be isolated. (Note: this Guide only addresses those intermediates produced after the point that the company has defined as the point at which the production of the API begins.)

Produk Obat
Bentuk sediaan dalam pengemas akhir yang dimaksudkan untuk pemasaran. (mengacu pada Q1A)

Drug (Medicinal) Product
The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing. (Reference Q1A)

Produksi
Semua kegiatan yang terlibat dalam pembuatan BAO mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan BAO.

Production
All operations involved in the preparation of an API from receipt of materials through processing and packaging of the API.

Profil Impuritas
Suatu gambaran impuritas yang teridentifikasi dan tidak teridentifikasi yang terdapat dalam suatu BAO.

Impurity Profile
A description of the identified and unidentified impurities present in an API.

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.

Procedure
A documented description of the operations to be performed, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of an intermediate or API.

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.

Validation Protocol
A written plan stating how validation will be conducted and defining acceptance criteria. For example, the protocol for a manufacturing process identifies processing equipment, critical process parameters/operating ranges, product characteristics, sampling, test data to be collected, number of validation runs, and acceptable test results.

Spesifikasi
Suatu daftar pengujian, acuan metode analisis dan kriteria keberterimaan yang sesuai berupa limit numerik, rentang atau kriteria lain untuk pengujian yang diuraikan. Daftar tersebut menetapkan seperangkat kriteria yang hendaklah dipenuhi suatu bahan agar dipertimbangkan dapat diterima untuk tujuan penggunaannya. "Kesesuaian dengan spesifikasi" berarti bahwa ketika bahan diuji menurut metode analisis terdaftar, akan memenuhi kriteria keberterimaan terdaftar.

Specification
A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria that are numerical limits, ranges, or other criteria for the test described. It establishes the set of criteria to which a material should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specification" means that the material, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.

Sistem Komputer
Suatu kelompok komponen perangkat keras dan perangkat lunak terkait, dirancang dan dirakit untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik atau kelompok fungsi.

Computer System
A group of hardware components and associated software, designed and assembled to perform a specific function or group of functions.

Sistem Komputerisasi
Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

Computerized System
A process or operation integrated with a computer system.

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.

Stability Study
A series of tests designed in order to obtain an assurance of stability of a product, namely maintenance of specifications of the product packed in its specified packaging materials and stored in the established storage condition within the determined time period.

Studi Stabilitas On-going
Serangkaian uji yang didesain untuk memantau produk selama masa edar dan dan untuk menentukan bahwa produk tersebut tetap dan dapat diharapkan untuk tetap sesuai dengan spesifikasi pada kondisi penyimpanan yang tercantum pada penandaan.

On-going Stability Study
A series of tests designed in order to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

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.

Expiry Date (or Expiration Date)
The date placed on the container/labels of an API designating the time during which the API is expected to remain within established shelf life specifications if stored under defined conditions, and after which it should not be used.

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.

Retest Date
The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

Quality Unit(s)
An organizational unit independent of production which fulfils both Quality Assurance and Quality Control responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

Validation
A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting pre-determined acceptance criteria.

ANEKS 9

PEMBUATAN RADIOFARMAKA

PRINSIP

1. Pembuatan dan penanganan radiofarmaka berpotensi berbahaya, sehingga produk harus dibuat sesuai prinsip dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

2. Area radioaktif hendaklah dilengkapi dengan tekanan negatif terhadap area sekitar dan terpisah dari area produksi/pengawasan mutu nonradioaktif. Pekerjaan radioaktif hendaklah dilakukan dalam *beta-gamma boxes/hot cells* yang dilengkapi perisai yang sesuai. Area radioaktif hendaklah dilengkapi monitor kontaminasi atau surveimeter.

3. Jenis emisi radiasi dan waktu paruh isotop radioaktif merupakan parameter pengukuran tingkat risiko. Perhatian khusus harus diberikan pada pencegahan kontaminasi silang, ketertinggalan kontaminan radionuklida, dan pembuangan limbah radioaktif.

4. Pertimbangan khusus mungkin diperlukan bagi bets berukuran kecil yang sering dibuat untuk banyak radiofarmaka.

5. Karena memiliki waktu paruh pendek, beberapa radiofarmaka diluluskan (dan diberikan pada pasien segera setelah produksi) sebelum menyelesaikan parameter pengujian mutu tertentu. Pengawasan Mutu adakalanya dilakukan secara retrospektif. Dalam hal ini penilaian berkelanjutan terhadap efektivitas sistem Pemastian Mutu menjadi sangat penting dan penerapan CPOB secara ketat dalam memproduksi radiofarmaka adalah suatu keharusan.

ANNEX 9

MANUFACTURE OF RADIOPHARMACEUTICALS

PRINCIPLE

1. The manufacturing and handling of radiopharmaceuticals is potentially hazardous. Radiopharmaceuticals must be manufactured in accordance with the basic principles of good manufacturing practices (GMP).

2. Radioactive areas should be separate from inactive production/QC areas and should be provided with negative pressure with respect to the surrounding area. The radioactive work should be carried out in beta-gamma boxes/hot cells provided with proper shielding. The radioactive area should be provided with a contamination monitor/survey meter.

3. The types of radiation emitted and the half-lives of the radioactive isotopes are parameters contributing to the level of risk. Particular attention must be paid to the prevention of cross-contamination, to the retention of radionuclide contaminants, and to waste disposal.

4. Special consideration may be necessary with reference to the small batch sizes made frequently for many radiopharmaceuticals.

5. Due to their short half-life, certain radiopharmaceuticals are released (and administered to patients immediately after production) before completion of certain Quality Control tests. Quality control is sometimes performed retrospectively. In this case, the continuous assessment of the effectiveness of the Quality Assurance system becomes very important and the strict implementation of GMP in radiopharmaceuticals production is mandatory.

UMUM

6. Ketentuan pengendalian radiofarmaka pada umumnya tergantung pada sumber produk dan metode pembuatan. Prosedur pembuatan dalam ruang lingkup ini termasuk:

   a) preparasi radiofarmaka di rumah sakit yang mempunyai fasilitas kedokteran nuklir;
   b) preparasi radiofarmaka di pusat-pusat radiofarmasi;
   c) produksi radiofarmaka di pusat dan institusi nuklir atau oleh industri farmasi; dan
   d) preparasi dan produksi radiofarmaka di pusat *PET* (*positron emission tomography*).

7. Radiofarmaka diklasifikasikan dalam empat kategori:
   a) produk radioaktif siap pakai;
   b) generator radionuklida;
   c) komponen nonradioaktif ("*kits*") yang akan ditandai dengan radionuklida (biasanya eluat dari generator radionuklida) untuk preparasi senyawa bertanda; dan
   d) prekursor yang digunakan untuk penandaan radioaktif zat lain sebelum diberikan kepada pasien (mis. sampel dari pasien).

8. Radiofarmaka, termasuk senyawa anorganik, senyawa organik, peptida, protein, antibodi monoklonal dan fragmennya serta oligonukleotida yang ditandai radionuklida dengan waktu paruh beberapa detik sampai beberapa hari.

GENERAL

6. The regulatory procedures necessary to control radiopharmaceutical products are in large part determined by the sources of these products and the methods of manufacture. Manufacturing procedures within the scope of these Guideline include:
   a) the preparation of radio-pharmaceuticals in hospital radiopharmacies;
   b) the preparation of radio-pharmaceuticals in centralized radiopharmacies;
   c) the production of radio-pharmaceuticals in nuclear centres and institutes or by industrial manufacturers; and
   d) the preparation and production of radiopharmaceuticals in positron emission tomography (PET) centres.

7. Radiopharmaceuticals can be classified into four categories:
   a) ready-for-use radioactive products;
   b) radionuclide generators;
   c) non-radioactive components ("kits") for the preparation of labelled compounds with a radioactive component (usually the eluate from a radionuclide generator); and
   d) precursors used for radiolabelling other substances before administration (e.g. samples from patients).

8. Radiopharmaceutical products include inorganic compounds, organic compounds, peptides, proteins, monoclonal antibodies and fragments, and oligonucleotides labelled with radionuclides with half-lives from a few seconds to several days.

OTORITAS PENGAWASAN

9. Radiofarmaka mempunyai komponen bahan obat dan bahan radioaktif. Oleh karena itu ada dua Otoritas Pengawasan yang bertanggung jawab untuk pengawasan radiofarmaka yaitu Badan

REGULATORY CONTROL

9. Radiopharmaceuticals have both a drug component and a radioactive or nuclear component. As such, there are two agencies with major responsibility for controlling of radioactive drug products,

POM dan Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN)

Catatan: Pembuatan radiofarmaka harus mengikuti Pedoman CPOB secara umum termasuk Aneks 1 Pembuatan Produk Steril untuk pembuatan radiofarmaka steril. Beberapa ketentuan yang berlaku spesifik terhadap penanganan bahan radioaktif harus mengikuti peraturan yang diterbitkan BAPETEN, antara lain yang menetapkan standar dasar bagi perlindungan kesehatan masyarakat umum dan karyawan terhadap bahaya radiasi pengion.

PERSONALIA

10. Semua personel (termasuk petugas pembersihan dan pemeliharaan) yang bekerja di area pembuatan produk radioaktif hendaklah mendapat pelatihan tambahan, khususnya mengenai perlindungan terhadap radiasi.

11. Fasilitas pembuatan radiofarmaka, apakah suatu rumah sakit, pusat radiofarmasi, pusat atau institusi nuklir, industri farmasi, atau pusat *PET*, termasuk para personel yang bekerja di dalam lembaga tersebut hendaklah berada di bawah pengawasan seorang yang memiliki catatan pembuktian keberhasilan akademis serta menunjukkan keahlian dan pengalaman praktis dalam bidang radiofarmasi dan higiene radiasi. Personel pendukung akademis dan personel teknis hendaklah memiliki pendidikan pascasarjana yang diperlukan atau pelatihan teknis dan pengalaman sesuai dengan fungsinya.

12. Personel yang bekerja di area radioaktif, area bersih dan area aseptis, hendaklah hati-hati diseleksi, untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk menerapkan bagian CPOB yang relevan dan tidak mengidap penyakit atau berada dalam kondisi yang dapat memengaruhi integritas produk. Tes

i.e. Badan POM and the Nuclear Energy Regulatory Agency.

Note: The manufacture of radiopharmaceuticals must be undertaken in accordance with Guideline on Good Manufacturing Practices for Medicinal Products, including its Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products for sterile radiopharmaceutical preparations where appropriate. Some points are nevertheless specific to the handling of radioactive products must comply with the requirements of BAPETEN Directives, among others laying down the basic standards for the health protection of the general public and workers against the dangers of ionising radiation.

PERSONNEL

10. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where radioactive products are manufactured should receive additional training. In particular, on protection against radiation.

11. The manufacturing establishment, whether a hospital radiopharmacy, centralized radiopharmacy, nuclear centre or institution, industrial manufacturer or PET centre, and its personnel should be under the control of a person who has a proven record of academic achievement together with a demonstrated level of practical expertise and experience in radiopharmacy and radiation hygiene. Supporting academic and technical personnel should have the necessary postgraduate or technical training and experience appropriate to their function.

12. Personnel required to work in radioactive, clean and aseptic areas should be selected with care, to ensure that they can be relied on to observe the appropriate codes of practice and are not subject to any disease or condition that could compromise the integrity of the product. Health checks on personnel

kesehatan personel hendaklah dilakukan pada saat perekrutan dan kemudian secara berkala. Perubahan status kesehatan pribadi (misal dari hasil tes hematologi) dapat mengakibatkan personel tersebut dikeluarkan sementara dari area di mana terdapat paparan sinar radiasi.

should be requested before employment and periodically thereafter. Any changes in personal health status (e.g. in haematology) may require the temporary exclusion of the person from further radiation exposure.

13. Jumlah personel yang diperbolehkan berada di area bersih dan area aseptis hendaklah dibatasi ketika proses sedang berjalan. Akses ke area ini hendaklah dibatasi selama proses persiapan radiofarmaka, kit atau komponen penunjang steril. Sedapat mungkin inspeksi dan prosedur pengendalian hendaklah dilaksanakan dari luar area.

13. Only the minimum number of personnel required should be present in clean and aseptic areas when work is in progress. Access to these areas should be restricted during the preparation of radiopharmaceuticals, kits or sterile set-ups. Inspection and control procedures should be conducted from outside these areas as far as possible.

14. Saat bekerja, personel dapat melewati area radioaktif dan nonradioaktif namun harus mengikuti peraturan keselamatan tentang pengendalian radiasi (pengendalian fisika medis).

14. During the working day, personnel may pass between radioactive and non-radioactive areas only if the safety rules of radiation control (health physics control) are respected.

15. Pelulusan bets untuk industri radiofarmaka hendaklah mendapat persetujuan hanya dari kepala Pemastian Mutu yang berpengalaman dalam bidang pembuatan radiofarmaka. Catatan: Pelulusan bets produk dari fasilitas di luar industri radiofarmaka misal: rumah sakit diatur terpisah – Lihat: Paragraf Radiofarmasi Rumah Sakit Butir 155-182.

15. In a radiopharmaceutical industry, the release of a batch should be approved only by the head of Quality Assurance with appropriate experience in the manufacture of radiopharmaceuticals.
Note: The release of a batch of product from a facility other than a radio-pharmaceutical industry e.g. a hospital radiopharmacy, is regulated separately – See under Paragraph Hospital Radiopharmacy Sections 155-182.

16. Untuk memastikan keselamatan kerja dalam pembuatan radiofarmaka, para personel hendaklah mendapatkan pelatihan mengenai CPOB, penanganan yang aman terhadap bahan radioaktif dan prosedur keselamatan radiasi. Personalia wajib mengikuti pelatihan berkala agar dapat mengikuti perkembangan terbaru dalam bidangnya.

16. To ensure the safe manufacture of radiopharmaceuticals, personnel should be trained in GMP, the safe handling of radioactive materials and radiation safety procedures. They should also be required to take periodic courses and receive training to keep abreast of the latest developments in their fields.

17. Semua personel yang terlibat dalam proses produksi, pemeliharaan dan pengujian hendaklah mengikuti pedoman untuk penanganan bahan radioaktif dan dipantau terhadap

17. All personnel engaged in production, maintenance and testing should follow the Guideline for handling radioactive products and be monitored for possible contamination and/or irradiation

kemungkinan terkena kontaminasi dan/atau paparan radiasi.

exposure.

Kualifikasi

Qualification

18. Kepala Produksi hendaklah seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, dan sarjana kimia atau disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengetahuan teknik sterilisasi, dosimetri radiasi serta disiplin ilmu dan keahlian lain.

18. The head of production should be a person qualified as a radiopharmacist, pharmacist, and chemist or related discipline with the knowledge of sterile technique, radiation dosimetry and other disciplines and skill.

19. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah diutamakan seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, sarjana kimia, ahli mikrobiologi atau sekurang-kurangnya mendapat pendidikan di perguruan tinggi dalam bidang yang relevan.

19. The head of quality control should preferably be a person qualified in pharmacy, radiopharmacy, chemistry, microbiology or at least with tertiary education in the relevant field.

20. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah telah mendapat pelatihan dan memiliki pengalaman praktis yang memadai sehingga sanggup melaksanakan tugas secara profesional, dan memiliki pengetahuan tentang teknik sterilisasi, dosimetri radiasi dan keahlian lain yang relevan.

20. He should have adequate training and practical experience, which can enable him to perform his function professionally, and knowledge of sterile technique, radiation dosimetry and other relevant skills.

Pelatihan

Training

21. Semua personel yang bekerja secara langsung dalam kegiatan preparasi dan produksi radiofarmaka dan personel yang karena tugasnya harus memasuki area pembuatan hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai dengan lingkup kerjanya dan tentang prinsip CPOB khususnya dalam pembuatan radiofarmaka.

21. All personnel who are directly engaged in the manufacturing activities and preparation of radiopharmaceuticals and whose duties take them into manufacturing areas should be trained in the particular operations that the employees perform and in the principles of Good Manufacturing Practices especially in manufacturing of radiopharmaceuticals.

22. Pelatihan hendaklah dilaksanakan oleh personel yang terkualifikasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pelatihan personel yang bekerja dalam area bersih dan area steril, area berradiasi tinggi atau area *biohazard*.

22. Training should be conducted by qualified individuals. Special attention should be given to training of personnel working in sterile and clean areas, high radiation areas or biohazard areas.

23. Catatan pelatihan hendaklah dibuat dan penilaian terhadap efektivitas program pelatihan hendaklah dibuat secara berkala.s

23. Training records should be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes should be made.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

PREMISES AND EQUIPMENT

Bangunan-Fasilitas

Premises

Umum

General

24. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personel dan lingkungan dari radiasi dan kontaminasi.

24. Premises should be designed in such a way to provide radiation and contamination protection to personnel and environment.

25. Tata letak ruang fasilitas radioisotop hendaklah disesuaikan dengan jenis pekerjaan yang dilakukan, luas area yang diperlukan dan prosedur serta peraturan yang dipersyaratkan untuk melindungi personel dari kontaminasi radioaktif.

25. The layout of a radioisotope facility should depend on the type of work to be carried out, the space needed and the procedures and regulations required protecting the personnel in the event of radioactive contamination.

26. Untuk memastikan keamanan personel dan radiofarmaka yang dibuat (dalam hal sterilitas, toksisitas, dan kemurnian), prosedur untuk memasuki dan meninggalkan fasilitas radiofarmaka atau fasilitas radioaktif hendaklah dibuat dan salinannya ditempelkan di pintu fasilitas sebagai pengingat.

26. In order to ensure safety to personnel and sterility, toxicity and purity of the radiopharmaceuticals produced, procedures for entering and leaving radiopharmaceuticals or hot facility should be defined and a copy posted as a reminder.

27. Pemrosesan bahan-bahan untuk produk nonradiofarmaka/ nonradioisotop hendaklah dipisahkan dari produksi radiofarmaka/ radioisotop.

27. The processing of materials for non-radiopharmaceuticals/ radioisotopes should be separated from the production of radiopharmaceuticals/radioisotopes.

28. Dalam pembuatan radiofarmaka, suatu analisis risiko dapat dilakukan untuk menentukan perbedaan tekanan udara antar ruang, arah alir udara dan kualitas udara yang tepat.

28. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.

29. Untuk mengungkung radioaktifitas, tekanan udara di mana produk radioaktif terpapar hendaklah lebih rendah dibandingkan dengan area sekitar. Namun demikian, perlu diperhatikan juga

29. In order to contain the radioactivity, it may be necessary for the air pressure to be lower where products are exposed than in surrounding areas. However, it is still necessary to protect the product

perlindungan produk dari kontaminasi lingkungan.

30. Radionuklida yang mudah menguap seperti Iodium-131 hendaklah ditempatkan dalam lemari asam. Generator radionuklida, seperti generator Teknesium-99m perteknetat, hendaklah ditempatkan dalam ruangan yang higienis dan terkendali di mana risiko pelepasan kontaminasi radioaktif di udara rendah.

31. *Dispensing* radiofarmaka untuk dosis pasien individual hendaklah dilakukan pada kondisi berisiko mikrobiologi rendah, dengan penekanan pada keselamatan radiasi pada saat pengambilan dosis, penerimaan radiofarmaka, pemantauan latar dan lain-lain. Perisai, alat ukur radioaktivitas dan lain-lain hendaklah tersedia selama *dispensing* tersebut.

32. Rekonstitusi kit umumnya dilakukan dalam prosedur langkah tunggal (single *step closed procedure*). Tempat kerja yang terkungkung diperlukan bila pendidihan, pemanasan atau reaksi kimia dilakukan dalam rekonstitusi kit.

33. Pusat laboratorium/pelayanan *dispensing* hendaklah memiliki ruang aseptis (isolator) untuk melakukan elusi generator, rekonstitusi kit dan *dispensing* radiofarmaka; ruang pengukuran radioaktivitas setelah *dispensing* untuk kegunaan internal atau eksternal (untuk rumah sakit lain); ruang untuk menyimpan bahan radioaktif dan lain-lain.

34. Preparasi radiofarmaka yang berasal dari pasien, seperti penandaan radioaktif sel darah, hendaklah dilakukan di dalam ruang aseptis yang terkungkung dan dilengkapi dengan filter *HEPA.* Peralatan yang digunakan, area kerja dan prosedur pengoperasian yang digunakan hendaklah memastikan keselamatan, higiene dan proteksi radiasi terhadap produk dan personel yang terlibat.

from environmental contamination.

30. Volatile radionuclides such as Iodine-131 should be placed in fume cupboards. Radionuclide generators, such as Technetium-99m pertechnetate generator, should be placed in a good and hygienic room where the risk of release of airborne radioactive contamination is low.

31. Dispensing of radiopharmaceuticals for individual patient doses should be done in a low risk of microbiological conditions, with radiation safety being emphasized when drawing the doses, receipt of radiopharmaceuticals, background monitoring, etc. Shielding, radioactivity meters etc should be made available during dispensing.

32. Reconstitution of kits is normally carried out in a single step closed procedure. A contained workstation is needed if boiling, heating or chemical reaction is involved in the kit reconstitution.

33. The centralized dispensing laboratory should have an aseptic room to handle elution of generators, reconstitution of kits and dispensing of radiopharmaceuticals; a room for measurement of radioactivity dispensed for internal or external (other hospital) use; a room for storage of radioactive materials, etc.

34. Preparation of radiopharmaceuticals of patient origin, such as radiolabelling of blood cells, should be done in contained workstations equipped with HEPA filters. The equipment used, the working area and the operating procedures used should ensure safety, hygiene and radiation protection on the products and personnel involved.

35. Ruang kecil dan terpisah hendaklah disediakan untuk preparasi radiofarmaka yang berasal dari pasien. Untuk menghindarkan kontaminasi silang biologis, hanya boleh dilakukan satu proses penandaan radioaktif pada satu saat. Proses penandaan atau *dispensing* lain tidak boleh dilakukan secara bersamaan dalam ruang yang sama.

36. Sistem tata udara fasilitas produksi radiofarmaka hendaklah memenuhi persyaratan untuk mencegah kontaminasi produk dan paparan personel yang bekerja terhadap radioaktif. Tekanan udara dan pola aliran udara yang sesuai hendaklah diatur melalui metode isolasi/ penyelubungan yang tepat. Sistem tata udara, baik untuk area radioaktif maupun nonradioaktif hendaklah dilengkapi alarm sehingga personel yang bekerja di laboratorium dapat diperingatkan bila terjadi kegagalan pada sistem ini.

37. Pembuatan radiofarmaka turunan darah atau plasma manusia hendaklah menggunakan fasilitas dan peralatan tersendiri. Otoklaf yang digunakan di area produksi radiofarmaka dapat ditempatkan di balik perisai timbal untuk meminimalkan paparan radiasi ke operator.

38. Produk radioaktif hendaklah disimpan, diproses, dikemas dan diawasi di sarana tersendiri dan terkungkung. Peralatan yang digunakan hendaklah khusus untuk pembuatan radiofarmaka.

39. Udara yang disedot dari area di mana produk radioaktif ditangani tidak boleh disirkulasi; lubang udara keluar hendaklah didesain untuk menghindarkan kemungkinan kontaminasi lingkungan dari zat radioaktif berbentuk partikel dan gas. Hendaklah ada sistem untuk mencegah udara memasuki area bersih melalui saluran penyedot udara, misal ketika kipas penyedot udara sedang tidak berfungsi.

35. A small and separate room should be allocated for the preparation of radiopharmaceuticals of patient origin, and in order to avoid biological cross - contamination, only one labeling operation should be allowed at a time. No other radiolabelling or dispensing procedures should be allowed to take place simultaneously in the same room.

36. Ventilation of radiopharmaceutical production facilities should meet the requirement to prevent the contamination of products and the exposure of working personnel to radioactivity. Suitable pressure and airflow patterns should be maintained by appropriate isolation/ enveloping methods. Air handling systems for both radioactive and non-radioactive areas should be fitted with alarms so that the working personnel in the laboratory as well are warned of any failure of these systems.

37. Dedicated facilities and equipment should be used for the manufacture of any radiopharmaceutical product derived from human blood or plasma. Autoclaves used in production areas for radiopharmaceuticals may be placed behind a lead shield to minimize the radiation exposure of the operators.

38. Radioactive products should be stored, processed, packaged and controlled in dedicated and self-contained facilities. Equipment used for manufacturing operations should be reserved for radiopharmaceuticals.

39. Air extracted from areas where radioactive products are handled should not be recirculated; air outlets should be designed to avoid possible environmental contamination of radioactive particles and gases. There should be a system to prevent air entering the clean area through extract ducts e.g. when the extract fan is not operating.

40. Area sintesis bahan awal hendaklah terpisah dari area produksi dan dilengkapi dengan sistem ventilasi/ pembuangan udara terpisah.

40. Starting material synthesis area should be separated from the remaining production area and provided with separate ventilation/exhaust system.

41. Sistem pembuangan khusus harus tersedia untuk efluen radioaktif. Sistem ini hendaklah dirawat secara efektif dan seksama untuk mencegah kontaminasi dan paparan limbah radioaktif terhadap personel baik di dalam maupun di luar fasilitas.

41. Specific disposal systems should be mandatory for radioactive effluents. These systems should be effectively and carefully maintained to prevent contamination and exposure of personnel to the radioactive waste both within and outside the facility.

42. Bak cuci hendaklah tidak berada di area aseptis. Bak cuci yang terpasang di area bersih lain hendaklah terbuat dari bahan yang sesuai dan disanitasi secara teratur. Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk menghindarkan kontaminasi sistem pembuangan air dari efluen radioaktif.

42. Sinks should be excluded from aseptic areas. Any sink installed in other clean areas should be of suitable material and be regularly sanitized. Adequate precautions should be taken to avoid contamination of the drainage system with radioactive effluents.

43. Sistem pencahayaan dan sistem tata udara hendaklah didesain untuk mendapatkan suhu dan kelembaban nisbi yang tepat bagi personel yang bekerja dengan pakaian pelindung.
Bangunan hendaklah dalam kondisi terawat. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan dilakukan perbaikan jika perlu. Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menjamin bahwa kegiatan perbaikan atau pemeliharaan bangunan tidak menyebabkan dampak merugikan pada mutu produk.
Bangunan-fasilitas hendaklah memiliki ruangan yang memadai luasnya untuk kegiatan yang dilakukan, memungkinkan alur kerja yang efisien serta komunikasi dan supervisi yang efektif. Seluruh bangunan dan ruangan hendaklah bersih, higienis dan bebas dari kontaminasi radioaktif.

43. Lighting, heating, ventilation and, if necessary, air-conditioning should be designed to maintain a satisfactory temperature and relative humidity to ensure the comfort of personnel working in protective clothing. Buildings should be in a good state of repair. The condition of the buildings should be reviewed regularly and repairs carried out when and where necessary. Special care should be exercised to ensure that building repair or maintenance operations do not compromise products.

Premises should provide sufficient space for the operations to be carried out, allowing an efficient flow of work and effective communication and supervision. All buildings and rooms should be cleaned, sanitary and free from radioactive contamination.

44. Semua wadah bahan radiofarmaka tanpa memperhatikan dari tahap produksi mana asalnya, hendaklah diberi identifikasi dengan label yang tidak mudah lepas. Kontaminasi silang hendaklah dicegah melalui beberapa atau seluruh cara berikut:
a) pemrosesan dan pengisian di area

44. All containers of radiopharmaceutical substances, regardless of the stage of manufacture, should be identified by securely attached labels. Cross-contamination should be prevented by the adoption of some or all of the following measures:
a) processing and filling in segregated

terpisah;
b) menghindarkan pembuatan produk yang berbeda pada waktu yang sama**,** kecuali diadakan pemisahan yang efektif terhadap kegiatan tersebut;
c) mengungkung pemindahan bahan dengan cara menggunakan ruang penyangga udara (*airlock*), penyedotan udara, penggantian baju dan pencucian serta dekontaminasi peralatan secara seksama;
d) melindungi terhadap risiko kontaminasi yang disebabkan oleh resirkulasi udara terkontaminasi yang belum disaring, atau pemasukan kembali tanpa sengaja udara yang disedot;
e) menggunakan "sistem tertutup" dalam pembuatan;
f) mencegah terbentuknya aerosol; dan
g) menggunakan wadah steril.

45. Unit pengaturan udara terpisah hendaklah digunakan untuk area radioaktif dan nonradiaoktif. Udara dari area radioaktif hendaklah disedot ke luar melalui filter yang sesuai dan diperiksa kinerjanya secara teratur.

46. Pipa, katup dan filter ventilasi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memudahkan validasi pembersihan dan dekontaminasi.

Peralatan

47. Otoklaf yang digunakan di area produksi untuk radiofarmaka dapat ditempatkan di belakang perisai timbal untuk mengurangi paparan radiasi terhadap karyawan.

48. Otoklaf tersebut hendaklah diperiksa kontaminasi radioaktifnya segera setelah digunakan, untuk meminimalkan kontaminasi silang vial pada siklus penggunaan otoklaf berikutnya dan untuk menghindarkan distribusi vial yang terkontaminasi.

areas;
b) avoiding the manufacture of different products at the same time, unless they are effectively segregated;
c) containing material transfer by means of airlocks, air extraction, changing clothes and careful washing and decontamination of equipment;
d) protecting against the risks of contamination caused by recirculation of untreated air, or by accidental re-entry of extracted air;
e) using "closed systems" of manufacture;
f) taking care to prevent aerosol formation; and
g) using sterilized containers.

45. Separate air-handling units should be used for radioactive and non-radioactive areas. Air from operations involving radioactivity should be exhausted through appropriate filters that are regularly checked for performance.

46. Pipework, valves and vent filters should be properly designed to facilitate validated cleaning and decontamination.

Equipment

47. Autoclaves used in the production areas for radiopharmaceuticals may be placed behind a lead shield to minimize radiation exposure to staff.

48. Such autoclaves shall be checked for radio active contamination immediately after use to minimize cross-contamination of vials of the next autoclave cycle and to avoid distribution of contaminated vials.

49. *Glove box* dan *enclosure* lain hendaklah juga sering dibersihkan bagian dalam dan luarnya untuk menghindarkan bagian luar vial terkontaminasi.

49. Glove boxes and other enclosures should also be frequently cleaned externally and internally to avoid external contaminated vials.

50. Tang penjepit dan pinset yang digunakan dalam *glove box* dan enclosure lain hendaklah juga sering dibersihkan dan diperiksa. Perisai timbal seperti pot timbal, bata timbal yang digunakan untuk meminimalkan paparan radiasi terhadap karyawan hendaklah selalu diperiksa keutuhan catnya dan dijaga kebersihannya.

50. Tongs and forceps used in glove boxes and other enclosures also be frequently cleaned and checked. Lead shielding such as lead pots, lead castle/bricks used to minimize radiation exposure to staff shall be kept well painted and cleaned.

51. Surveimeter hendaklah digunakan untuk memantau kontaminasi zat radioaktif. Sebelum digunakan, kinerja alat ukur tersebut hendaklah dibandingkan terhadap sumber standar berumur panjang.

51. Survey meters should be used to monitor such radioactive contamination. Prior to use, the performance of the meter should be checked against a long-lived reference source.

52. Alat ukur laju-dosis hendaklah digunakan untuk memantau paparan radiasi yang timbul dari sumber radiasi. Kalibrasi alat ukur tersebut hendaklah diperiksa tiap tahun dengan membandingkan responsnya terhadap alat ukur laju-dosis lain yang telah dikalibrasi terhadap standar nasional atau standar sekunder.

52. Dose-rate meters should be used to monitor the radiation exposure arising from radiation sources. The calibration of these meters should be checked annually by comparing their response with those of meters, which have been calibrated against a national or secondary standard.

53. Alat pencacah gamma boleh manual atau otomatis.
Karena alat pencacah mungkin diperlukan untuk mengukur sejumlah radionuklida yang berbeda pada rentang aktivitas yang lebar, maka pemilihan tipe pencacah gamma hendaklah mempertimbangkan dengan seksama tujuan penggunaannya.

53. Gamma counter can be manual and automatic.
As the counter may be required to measure a number of different radionuclides over a wide range of activities, careful consideration should be given to the required uses when selecting the type of gamma counter for a radiopharmacy.

54. Kalibrator dosis radionuklida adalah instrumen utama untuk pengukuran radioaktivitas radiofarmaka dan merupakan instrumen wajib di tiap fasilitas produksi dan rumah sakit. Instrumen yang biasa digunakan adalah *well-type ionization chamber.*

54. The radionuclide dose calibrator is the primary instrument used for the measurement of the radioactivity in radiopharmaceuticals and is an essential instrument in any production plant and clinic. The instrument normally used for the measurement is a well-type ionization chamber.

55. Spektrometer sinar gamma digunakan untuk pengawasan mutu kemurnian radionuklida dari radiofarmaka.
Agar dapat menggunakan spektrometer sinar gamma dengan kinerja tinggi**,** seluruh sistem perlu disetel dan dipertahankan secara tepat. Bentuk pulsa dan *amplifier gain* hendaklah disetel secara berkala.

Kalibrasi energi, *Full Width at Half Maximum (FWHM)* dan *peak counting efficiency* dan pemeriksaan area puncak, pengujian radioaktivitas, akurasi, presisi hendaklah dilakukan secara berkala.

56. Catatan hendaklah disimpan untuk semua pemeliharaan dan perbaikan instrumen, laporan kesalahan, relokasi instrumen dan tiap perubahan yang dilakukan terhadap perisai. Semua catatan hendaklah disimpan selama umur pakai instrumen.

55. The gamma spectrometer is for quality control of the radionuclidic purity of the radiopharmaceuticals.
To make use of γ-ray spectrometers with high performance, it is needed to adjust and maintain the whole system correctly. The pulse shape and amplifier gain should be adjusted regularly.

The calibration of energy, Full Width at Half Maximum (FWHM) and peak counting efficiency and a check of peak area, radioactivity, accuracy, precision, should be carried out regularly.

56. Records should be kept of all instrument service and maintenance, reported faults, instrument relocation and alterations made to shielding. All records should be retained for the life of the instrument.

PRODUKSI

Prosedur fasilitas radioaktif (*hot lab*)

57. Semua radiofarmaka hendaklah ditangani dalam lemari asam*, glove boxes* atau *hot cells, biohazard safety cabinet*.

58. *Glove boxes* hendaklah dilengkapi dengan perisai yang memadai dan fasilitas *remote handling*.

59. Pemasukan bahan ke dalam *glove boxes* atau *hot cells* dan pengeluaran produk hendaklah dilakukan tanpa penyebaran radioaktivitas.

60. Pemindahan, penyimpanan dan penanganan zat radioaktif di luar *glove boxes* atau *hot cells* hendaklah dilakukan dengan perisai yang memadai dan alat *remote handling* untuk meminimalkan paparan radiasi kepada personel.

PRODUCTION

Hot Lab Procedure

57. All radiopharmaceuticals should be handled in fume hoods, glove boxes or hot cells, biohazard safety cabinet.

58. Glove boxes should be provided with adequate shielding and remote handling facilities.

59. Introduction of the materials into the glove boxes/hot cells and removal of the products should be done without the spread of the radioactivity.

60. The transfer, storage and handling of radioactivity outside the glove boxes/hot cells should be done with adequate shielding and remote handling devices so as to minimize radiation exposure to personnel.

61. Semua kegiatan operasional hendaklah didesain dan distandarkan secara seksama untuk meminimalkan penyebaran radioaktif.

61. All of the operation should be carefully designed and standardized to minimize the spread of radioactivity.

62. *Glove* boxes atau *hot cells* hendaklah dilengkapi dengan ventilasi yang tepat untuk penanganan zat radioaktif.
Mutu udara pada peralatan tersebut hendaklah memenuhi persyaratan CPOB untuk sediaan injeksi dan sediaan lain.

62. Glove boxes/hot cells should be equipped with appropriate ventilation for radioactive handling.
They should comply with air quality requirements as per the codes of GMP for injectable and other preparations.

63. Fasilitas di bawah ini hendaklah memenuhi persyaratan:
    a) *Hot cells,* hendaklah dijaga kebersihannya sesuai jenis produk yang diproses. Gunakan peralatan Kelas A untuk produk steril. Gunakan peralatan kelas C untuk produk nonsteril.
    b) Laboratorium radioaktif, ruang preparasi dan ruang pengawasan mutu hendaklah memenuhi persyaratan kelas D untuk menghindarkan kontaminasi oleh mikroorganisme dan debu. Bila *hot cell* tidak benar-benar kedap udara, maka lingkungan sekitarnya hendaklah memenuhi persyaratan kelas C.
    c) *Glove box*/*hot-cells* untuk *penanganan* zat radioaktif hendaklah distandarkan dengan baik, namun demikian, penggabungan persyaratan proteksi radiasi dan persyaratan ruang bersih masih belum sepenuhnya distandarkan. Untuk tujuan ini, *biohazard safety cabinet* dengan beberapa modifikasi dapat digunakan.

63. The following facilities should satisfy the conditions:
    a) Hot cells should maintain the following cleanliness according to the products. Use of equipment for sterile products: Class A. Use of equipment for non-sterile products: Class C.
    b) Hot lab, preparation room and quality control room should be provided with Class D to avoid contamination by microorganisms and particles. If the hot cell is not properly airtight, the surrounding environment should be kept in the Class C.
    c) Glove box/hot-cells for radioactive handling should be well standardized, however, those combining radiation protection and clean room requirements are still not fully standardized. Biohazard safety cabinets may be adopted with some modifications for this purpose.

64. Semua peralatan lain hendaklah dipilih untuk menpertahankan mutu udara selama pengoperasian.

64. All other equipment should be chosen so as to maintain the air quality during operation.

65. Fasilitas lain yang disyaratkan pada laboratorium radioaktif:
    a) diperlukan fasilitas yang dilengkapi perisai untuk menyimpan sampel radioaktif;
    b) pengumpulan limbah radioaktif

65. Other facilities required at the hot lab:
    a) shielded facilities for storage of radioactive samples are necessary;
    b) radioactive waste should be collected

hendaklah dipisahkan dari limbah nonradioaktif dan diberi perisai timbal;

c) Pemantauan personel
   - personel radiasi yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas, besar kemungkinan terkena radioaktivitas pada tubuh melalui pernafasan dan mulut. Paparan radiasi akibat radionuklida yang tersimpan di dalam tubuh personel hendaklah ditentukan secara berkala dengan cara pencacahan seluruh tubuh *(whole body counting)* atau pemantauan ekskreta seperti pada air seni (dengan penetapan kadar secara biologis -*bioassay*-) atau dengan cara pemindaian terhadap organ khusus;
   - bila terjadi kecelakaan yang mengakibatkan lingkungan laboratorium terkontaminasi secara luas, hendaklah diambil dari personel sampel air seni untuk segera dianalisis. Selain itu seluruh personel yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas hendaklah diminta mengikuti pencacahan seluruh tubuh terhadap sinar gamma dan aktinida dalam paru-paru paling sedikit satu kali dalam setahun atau bila diperlukan dilihat dari sudut keamanan;

d) pemantauan radiasi hendaklah dilakukan selama pemrosesan berlangsung; dan

e) dalam hal terjadi kontaminasi, langkah seperti yang diuraikan dalam prosedur proteksi terhadap radiasi harus dilaksanakan. Lihat paragraf Proteksi dan Keselamatan Terhadap Radiasi, Butir 147.

66. Produksi produk radioaktif yang berbeda dalam ruang yang sama dan pada waktu yang sama hendaklah dihindarkan untuk

separately from non-radioactive waste and provided with lead shielding;

c) Personnel monitoring
   - those radiation workers performing operations with radioactive materials in powder or gaseous form are more likely to get radioactivity incorporated into their body by inhalations and ingestion etc. The radiation exposure due to internally deposited radionuclide should be determined periodically by either whole body counting or monitoring of excreta such as urine (bioassay) or by scanning a particular organ;
   - in case of an incident resulting in widespread contamination of laboratory environment, the worker should be asked to provide urine sample for immediate analysis. In addition, all the workers handling radioactive material in powder or gaseous form should be required to undergo whole body counting for gamma emitters and for actinides in the lungs at least once a year or as and when deemed necessary for safety point of view;

d) radiation monitoring should be done during the processing operation; and

e) in case of contamination, steps as described under radiation protection procedures must be adopted. See Paragraph Safety and Radiation Protection Section 147.

66. Production of different radioactive products in the same work stations and at the same time should be avoided in

meminimalkan risiko kontaminasi silang atau kecampurbauran.

67. Validasi proses, pengawasan selama-proses serta pemantauan parameter proses dan lingkungan menjadi sangat penting dalam kasus yang memerlukan pengambilan keputusan untuk meluluskan atau menolak bets produk sebelum semua pengujian mutu selesai.

68. Prosedur tetap (Protap) harus tersedia untuk semua kegiatan. Protap untuk pembuatan produk hendaklah dikaji secara berkala dan dibuat terkini. Semua data tahapan kritis yang dimasukkan operator ke catatan bets hendaklah diperiksa secara terpisah oleh operator lain atau supervisor.

69. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencantumkan rincian keterangan tentang pemasok, orisinal bahan dan apabila berlaku, metode pembuatan dan pengendalian mutu yang digunakan untuk memastikan ketepatan penggunaan dari bahan tersebut. Produk jadi diluluskan hanya apabila hasil uji bahan awal memenuhi syarat.

70. Berbagai jenis peralatan digunakan untuk pembuatan radiofarmaka. Secara umum, peralatan kromatografi hendaklah digunakan khusus untuk preparasi dan pemurnian satu atau beberapa produk yang bertanda radionuklida sama sehingga kontaminasi silang radioaktif dapat dihindarkan. Masa pakai (*life span*) kolom hendaklah ditetapkan. Perhatian besar perlu diberikan untuk pembersihan, sterilisasi dan pengoperasian alat pengering beku (*freeze-drying*) yang digunakan untuk menyiapkan kit.

71. Hendaklah disusun suatu daftar peralatan kritis seperti timbangan, oven depirogenisasi, kalibrator dosis, filter sterilisasi dan lain lain, di mana kesalahan pembacaan atau fungsi pada alat dapat membahayakan pasien yang mendapatkan produk jadi radiofarmaka.

order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up.

67. Process validation, in-process controls and monitoring of process parameters and environment assume particular importance in cases where it is necessary to take the decision to release or reject a batch or a product before all tests are completed.

68. Standard operating procedures (SOPs) must be available for all operating procedures and should be regularly reviewed and kept up to date for all manufacturing operations. All data for critical process on batch records should be initiated by the operator and independently checked by another operator or supervisor.

69. Specifications for starting materials should include details of their source, origin and (where applicable) method of manufacture and of the controls used to ensure their suitability for use. Release of a finished product should be conditional on satisfactory results being obtained in the tests on starting materials.

70. A wide variety of equipment is used in the preparation of radiopharmaceuticals. Equipment for chromatography should, in general, be dedicated to the preparation and purification of one or several products labelled with the same radionuclide to avoid radioactive cross-contamination. The life span of columns should be defined. Great care should be taken in cleaning, sterilizing and operating freeze-drying equipment used for the preparation of kits.

71. A list of critical equipment should be drawn up, including any equipment such as a balance, depyrogenating oven, dose calibrator, sterilizing filter, etc., where an error in the reading or function could potentially cause harm to the patient being given the final product.

Peralatan tersebut hendaklah dikalibrasi dan diuji pada interval waktu yang teratur serta hendaklah diperiksa kondisinya tiap hari atau sebelum proses produksi mulai. Hasil pemeriksaan dicatat dalam buku log.

These devices should be calibrated or tested at regular intervals and should be checked daily or before production is started. The results of these tests should be included in the log book.

72. Peralatan khusus untuk pengukuran bahan radioaktif dibutuhkan, demikian juga baku pembanding radioaktif. Alat untuk mengukur radioaktivitas hendaklah dikalibrasi oleh lembaga yang telah diakreditasi Pemerintah.

72. Specific equipment for radioactive measurements may be required as well as radioactive reference standards. Instrument for measuring radioactivity should be calibrated by an institution accredited by the Goverment.

Pengolahan Radiofarmaka

Processing of Radiopharmaceuticals

73. Langkah kegiatan selama proses pengolahan radiofarmaka hendaklah seminimal mungkin. Pereaksi yang boleh digunakan hanya pereaksi yang sudah diuji sebelumnya dan disertifikasi dan bila dibutuhkan dipreparasi baru. Penggunaan proses dengan sistem tertutup dapat mengurangi kontaminasi serta memungkinkan penerapan "formulasi produk langkah tunggal" *(single step formulation)*. Hendaklah digunakan lemari asam dan tempat kerja dengan udara bersih beraliran laminer yang terawat baik. Penyalaan lampu UV di tempat kerja sebelum digunakan dapat mengurangi jumlah mikroba. Kedua tempat tersebut hendaklah didisinfeksi dengan etanol 70% atau disinfektan permukaan sebelum pekerjaan dimulai. Sarung tangan steril hendaklah digunakan selama proses. Limbah yang dihasilkan hendaklah dipindahkan, disimpan secara terpisah dan dibuang menurut prosedur tetap yang berlaku.

73. A minimum number of steps should be involved during processing operations. Only pre-tested and certified, and if required freshly prepared reagents should be used. Use of closed procedures reduces contamination and enables a single step formulation of the product. A well-maintained fume hood and laminar flow clean air workstation should be used. Use of UV lamps reduces the microbial load prior to use. Both the boxes should be disinfected with 70% ethanol or surface disinfectants prior to starting the work. Sterile gloves should be used throughout the operation and waste generated removed, stored separately and disposed off as per standard procedures.

74. Semua peralatan dan area kerja sekitarnya harus dibersihkan dengan seksama tiap hari setelah selesai bekerja. Langit-langit, dinding dan permukaan struktural lain harus dibersihkan secara teratur. Fumigasi ruangan harus dilakukan tiap bulan.

74. All equipment and surrounding work areas must be cleaned thoroughly at the end of the day. Ceilings, walls and other structural surfaces must be cleaned regularly and rooms fumigated on a monthly basis.

75. Rangkaian penyaring steril sekali-pakai hendaklah digunakan untuk

75. Sterile disposable filter assemblies should be used for aseptic filtration

proses penyaringan aseptis. Penyaring ini hendaklah diuji integritasnya dengan *bubble test* atau kemampuannya menyaring kultur mikroorganisme *Serratia marcescens.*

procedures. These should be tested for their integrity by either the bubble test or by their ability to filter a culture of the microorganism, *Serratia marcescens*.

PRODUKSI STERIL

STERILE PRODUCTION

76. Untuk produksi steril, area kerja di mana produk atau wadah kemungkinan terpapar hendaklah memenuhi persyaratan lingkungan sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

76. For sterile products the working zone where products or containers may be exposed should comply with Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

77. Bila menggunakan sistem tertutup dan otomatis, misal *hot-cell* untuk sintesa kimia, pemurnian, penyaringan steril di tempat, lingkungan dengan kelas kebersihan C mencukupi. *Hot-cell* hendaklah memenuhi kelas kebersihan yang tinggi, dengan udara masuk yang disaring, dalam keadaan tertutup. Aktivitas aseptis harus dilakukan di area kelas A.

77. In case of use of closed and automated systems (chemical synthesis, purification, on-line sterile filtration) a grade C environment (usually “hot-cell”) will be suitable. Hot-cells should meet a high degree of air cleanliness, with filtered feed air, when closed. Aseptic activities must be carried out in a grade A area.

78. Sebelum memulai produksi, perakitan peralatan steril dan penunjang (selang, saringan steril dan vial steril yang sudah tertutup dan tersegel ke jalur pengisian yang tertutup rapat) harus dilakukan dalam kondisi aseptis.

78. Prior to the start of manufacturing, assembly of sterilised equipment and consumables (tubing, sterilised filters and sterile closed and sealed vials to a sealed fluid path) must be performed under aseptic conditions.

Pembuatan Kit Steril

Manufacture of Sterile Kits

79. Jika garam Stano (Sn^{2+}) digunakan dalam pembuatan kit nonradioaktif, larutan ruahan hendaklah dialiri gas nitrogen dengan kemurnian sangat tinggi yang disaring selama preparasi. Kegagalan dalam menjaga kondisi di atas dapat mengurangi stabilitas produk akhir.

79. Where stannous salts are used in cold kit manufacture, bulk solutions should be maintained under filtered ultra-high-purity nitrogen during preparation. Failure to do so may result in reduced stability of the final product.

80. Penyaringan adalah metode terpilih untuk sterilisasi larutan ruahan yang digunakan dalam preparasi kit nonradioaktif steril.

80. The method of choice for the sterilization of bulk solutions used in the preparation of sterile cold kits is by filtration.

Sterilisasi dengan Sinar Gamma

Gamma Ray Sterilization

81. Kit beku kering dapat disterilisasi dengan iradiasi sinar gamma, namun

81. Freeze dried kits may be sterilized by gamma irradiation. But the effects of the

dampak iradiasi terhadap komponen kit hendaklah diteliti. Uap air residu dalam produk beku kering dapat memberikan dampak buruk terhadap stabilitas komponen kit selama iradiasi. Kandungan uap air di dalam kit beku kering yang akan disterilisasi dengan sinar gamma hendaklah dikendalikan secara seksama.

Radiofarmaka *Positron Emission Tomography* (*PET*)

82. Banyak radiofarmaka yang digunakan dalam *PET* dipreparasi dengan menggunakan radionuklida berumur pendek. Karena waktu paruh tersebut sangat pendek, preparasi radiofarmaka hendaklah dilakukan di institusi medis atau yang berdekatan. Secara umum, prinsip yang berlaku untuk radiofarmaka juga berlaku untuk radiofarmaka *PET*. Karena tidak mungkin melakukan pengujian lengkap atas preparasi ini sebelum diberikan kepada pasien, maka proses preparasi dan pengawasan mutunya hendaklah divalidasi secara menyeluruh.

83. Dikarenakan umur produk yang pendek, pelulusan dapat didasarkan pada pengujian terbatas. Uji lain dapat dilakukan setelah penggunaan produk oleh pasien untuk mengonfirmasi kesesuaian produk.

84. Pengujian hendaklah ditetapkan untuk memastikan kinerja yang memuaskan dari peralatan otomatis. Persyaratan untuk piranti lunak komputer mungkin diperlukan.

85. Untuk radiofarmaka yang ditandai dengan radionuklida yang waktu paruhnya lebih dari 20 menit, pada tiap bets produk direkomendasikan untuk dilakukan uji pH, pemerian, kemurnian radiokimia, aktivitas spesifik (bila berisiko toksik atau bila lokalisasinya tergantung pada massa jaringan *(mass-dependent*).

irradiation on the kit components should be studied. Residual moisture in freeze-dried products may have an adverse effect on the stability of kit components during irradiation. Moisture content should thus be carefully controlled in lyophilized kits that are gamma sterilized.

Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals

82. Many radiopharmaceuticals used in positron emission tomography (PET) are prepared using short-lived radionuclides. Because of the very short half-lives involved, the preparation of the radiopharmaceutical should take place either in the medical institution or nearby. In general, the principles applicable to radiopharmaceuticals also apply to PET radiopharmaceuticals. As it is not possible to fully test these preparations prior to patient administration, the preparation process and its control should be thoroughly validated.

83. Because of the short life of the product, release may be based on a limited number of tests. Other tests can be performed subsequent to patient use to confirm the suitability of the product.

84. Tests should be established to ensure the satisfactory performance of automated equipment. The requirements for computer software may be needed.

85. For radiopharmaceuticals labeled with a radionuclide for which the half life is greater than 20 minutes, it is recommended that the tests for pH, appearance, radiochemical purity, specific activity (where there are toxicity concerns or where the localization is mass-dependent) be performed on every batch of product.

86. Sterilitas, apirogenisitas, kemurnian kimia, kemurnian radionuklida, dan kemurnian radiokimia hendaklah ditetapkan sebagai bagian dari uji pengawasan mutu akhir selama validasi proses preparasi dan untuk bets produksi awal. Tiap penyebab kegagalan dalam memenuhi spesifikasi hendaklah dijelaskan. Penyelidikan hendaklah dilakukan terhadap kejadian kegagalan kritis seperti untuk sterilitas atau kemurnian radiokimia. Bila penyelidikan tersebut memerlukan perubahan prosedur, maka validasi ulang hendaklah dipertimbangkan.

87. Stabilitas terhadap radiasi untuk semua komponen yang terpapar radiasi tinggi hendaklah ditetapkan, demikian juga jadwal pemeliharaan dan penggantiannya.

88. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada kondisi iradiasi untuk menetapkan dampak perubahan pada tiap parameter kemurnian radionuklida, radiokimia atau kimia produk akhir. Parameter kritis meliputi arus berkas, energi ambang, energi partikel, komposisi isotop dari bahan target, penempatan target, waktu iradiasi, komposisi bahan pendukung dan kemurnian kimia target.

PELABELAN

89. Semua produk hendaklah diberi identitas jelas dengan label yang harus tetap melekat pada wadah dalam berbagai kondisi penyimpanan. Sebagian area pada wadah tidak boleh tertutup label agar dapat diinspeksi isi wadahnya. Apabila wadah akhir tidak cocok untuk diberi label, label hendaklah dimasukkan ke dalam bungkusan atau ditempelkan ke bahan pembungkus. Informasi tentang sistem penomoran bets harus disampaikan kepada Otoritas Pengawasan.

86. Sterility, apyrogenicity, chemical, radionuclidic and radiochemical purity should be determined as part of the final quality control testing during the validation of the preparation procedure and for the initial production batches. Reasons should be sought for any failure to meet specification. In the event of a critical failure e.g. for sterility or radiochemical purity, an investigation should be carried out. Where such an investigation leads to amendment of procedures, revalidation should be considered.

87. Radiation stability should be established for all components subjected to high radiation exposures and appropriate replacement and maintenance schedules established.

88. Particular attention should be paid to the irradiation conditions to establish the effect of changes in any parameter on the radionuclidic, radiochemical or chemical purity of the final product. Critical parameters include beam current, threshold energy, particle energy, isotopic composition of target material, target alignment, irradiation time, composition of backing material and chemical purity of target.

LABELLING

89. All products should be clearly identified by labels, which must remain permanently attached to the containers under all storage conditions. An area of the container should be left uncovered to allow inspection of the contents. If the final container is not suitable for labelling, the label should appear on its package. Information on batch coding must be provided to the regulatory authorities.

Pembungkusan dan Pelabelan

90. Bila wadah mengandung zat radioaktif maka pembungkusan mensyaratkan adanya perlakuan tambahan, yakni pemberian perisai timbal.
Tiap desain pembungkus yang digunakan untuk radiofarmaka hendaklah disertifikasi oleh BAPETEN.

91. Informasi berikut hendaklah tercantum pada instruksi pembungkusan:
    a) nama produk;
    b) deskripsi bentuk dan dosis radiofarmaka, kekuatan, konsentrasi radioaktif pada tanggal dan waktu yang dicantumkan (jam dan menit);
    c) ukuran bungkusan yang dinyatakan dalam jumlah vial, berat atau volume dari isi vial;
    d) bila perlu, pada bahan pembungkus hendaklah dicantumkan instruksi yang jelas mengenai penanganan; dan
    e) bila perlu, gunakan bahan pembungkus cetak yang relevan. Bila tidak, label cetak dengan mencantumkan data produk yang memadai, dianggap cukup untuk pengiriman.

92. *Dispensing*, pembungkusan dan transportasi radiofarmaka hendaklah mengikuti peraturan Otoritas Pengawasan dan atau pedoman internasional.

Bahan Pembungkus

93. Bahan pembungkus dapat meliputi kotak *thermocol,* kotak karton, wadah timah, kapas penyerap, wadah timbal, label, dan lain-lain.

94. Label radiofarmaka harus mengikuti peraturan Otoritas Pengawasan dan kesepakatan internasional. Label radiofarmaka yang terdaftar harus mendapatkan persetujuan dari Otoritas Pengawasan.

Packaging and Labeling

90. When radioactivity is involved the packaging requires an additional operation, namely lead shielding.

    Each type of packaging design for radiopharmaceuticals should be certified by BAPETEN.

91. The following information may be provided in the packing instructions:
    a) name of the product;
    b) description of radiopharmaceutical form, strength, radioactive concentration with date and time (hour and minute);
    c) the pack size expressed in terms of number of vials, weight or volume of the contents;
    d) where appropriate the packaging materials should be cited along with clear instructions about handling; and
    e) where appropriate the relevant printed packaging materials are used. Otherwise printed labels with adequate product data may be sufficient for dispatch.

92. The dispensing, packaging and transportation of radiopharmaceuticals should comply with the regulatory authorities and or international Guideline.

Packaging Materials

93. Packing materials may include thermocol boxes, cardboard boxes, tin containers, absorbent cotton, lead containers, labels etc.

94. The labels of radiopharmaceuticals must comply with the regulatory authority and international agreements. For registered radiopharmaceuticals, the regulatory authority must approve the labels.

95. Label wadah dan/atau *container* hendaklah mencantumkan:
    a) nama produk dan/atau kode identitas produk;
    b) nama radionuklida. Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka;
    c) nama industri pembuat atau perusahaan;
    d) Radioaktivitas per unit dosis: (Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka):
        - untuk sediaan cairan: radioaktivitas total dalam wadah, atau konsentrasi radioaktif per ml, pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit, dan volume cairan dalam wadah;
        - untuk sediaan padat, misal produk beku kering (*freeze dried*) radioaktivitas total pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit;
        - untuk sediaan kapsul: radioaktivitas dalam tiap kapsul pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit, dan jumlah kapsul dalam wadah; dan
        - bila relevan, cantumkan simbol internasional untuk radioaktivitas.

96. Label bungkusan hendaklah mencantumkan:
    a) komposisi;
    b) radionuklida;
    c) radioaktivitas pada saat pengiriman;
    d) cara pemberian produk;
    e) tanggal ke daluwarsa;
    f) kondisi khusus penyimpanan, bila ada; dan
    g) informasi wajib yang berkaitan dengan peraturan pengiriman bahan radioaktif.

97. Brosur dalam bungkusan hendaklah mencantumkan informasi spesifik tentang produk dan indikasi penggunaan produk. Informasi ini terutama sangat penting untuk preparasi kit radiofarmaka dan hendaklah mencantumkan:

95. The label on the container should show:

    a) the name of the drug product and/or the product identification code;
    b) the name of the radionuclide. Note: Not applicable for kit;
    c) the name of the manufacturer or the company;
    d) The radioactivity per unit dose (Note: Not applicable for kit):

        - for liquid preparations, the total radioactivity in the container, or the radioactive concentration per millilitre, at a stated date, and, if necessary, hour and minute, and the volume of liquid in the container;
        - for solid preparations, such as freeze-dried preparations, the total radioactivity at a stated date and, if necessary, hour and minute;
        - for capsules, the radioactivity of each capsule at a stated date and, if necessary, hour and minute, and the number of capsules in the container; and

        - where relevant, the international symbol for radioactivity.

96. The label on the package should state:

    a) the composition;
    b) the radionuclide;
    c) the amount of radioactivity at the time of dispatch;
    d) the route of administration;
    e) the expiry date;
    f) any special storage conditions; and

    g) mandatory information related to transport regulations for radioactive materials.

97. The leaflet in the package should contain the specific product information and indications for use. This information is especially important for preparation kits and should include:

a) nama produk dan deskripsi penggunaannya;
b) isi kit;
c) identifikasi dan persyaratan mutu bahan radioaktif penanda yang dapat digunakan untuk preparasi radiofarmaka, yaitu:

- petunjuk preparasi radiofarmaka, termasuk rentang radioaktivitas dan volumenya, berikut pernyataan persyaratan kondisi penyimpanan bagi radiofarmaka yang dipreparasi;
- pernyataan masa edar radiofarmaka yang dipreparasi;
- indikasi dan kontraindikasi (pada kehamilan, anak-anak, reaksi obat, dan lain-lain) dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan dan perhatian terkait dengan komponen dan radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk aspek keselamatan radiasi;
- farmakologi dan toksikologi dari radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk rute eliminasi dan waktu paruh efektif, jika ada;
- dosis radiasi yang akan diterima pasien dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan yang harus diperhatikan oleh petugas terkait dan pasien selama preparasi dan pemberian radiofarmaka ke pasien dan peringatan khusus untuk pemusnahan wadah dan sisa produk yang tidak digunakan;
- keterangan tentang penggunaan radiofarmaka yang dipreparasi dan dosis yang direkomendasikan;
- keterangan tentang cara pemberian radiofarmaka yang dipreparasi; dan
- metode dan spesifikasi yang dibutuhkan untuk menguji

a) the name of the product and a description of its use;
b) the contents of the kit;
c) the identification and quality requirements concerning the radiolabelling materials that can be used to prepare the radiopharmaceutical, namely:

- the directions for preparing the radiopharmaceutical, including the range of activity and the volume, together with a statement of the storage requirements for the prepared radiopharmaceutical;
- a statement of the shelf-life of the prepared radiopharmaceutical;
- the indications and contraindications (pregnancy, children, drug reactions, etc.) in respect of the prepared radiopharmaceutical;
- warnings and precautions in respect of the components and the prepared radiopharmaceutical, including radiation safety aspects;
- where applicable, the pharmacology and toxicology of the prepared radiopharmaceutical, including the route of elimination and the effective half-life;
- the radiation dose that a patient will receive from the prepared radiopharmaceutical;
- the precautions to be taken by users and patients during the preparation and administration of the product and the special precautions for the disposal of the container and any unconsumed portions;
- a statement of the recommended use of the prepared radiopharmaceutical and the recommended dosage;
- a statement of the route of administration of the prepared radiopharmaceutical; and
- if appropriate for particular kits (i.e. those subject to variability

kemurnian radiokimia, berlaku untuk kit tertentu (misal: yang dipengaruhi oleh variabilitas di luar batas yang direkomendasikan).

CATATAN PRODUKSI DAN DISTRIBUSI

98. Catatan produksi bets produk rutin harus memuat sejarah pembuatan tiap bets radiofarmaka secara lengkap, dan menunjukkan bahwa produk telah dibuat, diuji, diisi, dikemas dan didistribusikan sesuai prosedur tertulis.

99. Catatan terpisah untuk penerimaan, penyimpanan, pemakaian dan pemusnahan bahan radioaktif hendaklah disimpan sesuai peraturan proteksi radiasi.

100. Catatan distribusi hendaklah disimpan. Karena pengembalian produk radioaktif tidak praktis, prosedur penarikan produk tersebut lebih ditekankan pada pencegahan penggunaan produk kembalian daripada pelaksanaan pengembalian produk itu sendiri. Pengembalian produk radioaktif, bila perlu, hendaklah dilaksanakan menurut peraturan transportasi nasional dan atau internasional.

PENGAWASAN MUTU

101. Beberapa radiofarmaka (misal yang berumur pendek) digunakan sebelum seluruh parameter uji kualitas (misal uji sterilitas, endotoksin, kemurnian radionuklida, dll.) selesai dikerjakan. Untuk itu, implementasi dan kepatuhan terhadap sistem Pemastian Mutu mutlak dilaksanakan.

Pengambilan Sampel

102. Jumlah sampel yang biasanya diambil dalam analisis sediaan farmasi

beyond the recommended limits), the methods and specifications needed to check radiochemical purity.

PRODUCTION AND DISTRIBUTION RECORDS

98. The production records of regular production batches must provide a complete account of the manufacturing history of each batch of a radiopharmaceutical, showing that it has been manufactured, tested, dispensed into containers and distributed in accordance with the written procedures.

99. Separate records for the receipt, storage, use and disposal of radioactive materials should be maintained in accordance with radiation protection regulations.

100. Distribution records should be kept. Since the return of radioactive products is not practical, the purpose of recall procedures for such products is to prevent their use rather than an actual return. If necessary, the return of radioactive products should be carried out in accordance with international and or national transport regulations.

QUALITY CONTROL

101. Several radiopharmaceuticals (e.g., short-lived radiopharmaceuticals) are used before all quality control testing (e.g. tests for sterility, endotoxin, radionuclidic purity, etc.) has been completed. The implementation of and compliance with the Quality Assurance system are therefore essential.

Sampling

102. The number of samples normally taken in pharmaceutical analysis may have to

mungkin perlu dimodifikasi, tetapi hendaklah memadai untuk dilakukan pengujian ulang (sampel pembanding).

103. Jumlah sampel yang biasanya diambil untuk uji sterilitas tidak perlu diterapkan pada radiofarmaka karena dalam satu bets jumlahnya hanya sedikit.

Bahan Awal

104. Uji khusus mungkin harus dirancang dan dilaksanakan untuk menunjukkan tidak ada sedikitpun impuritas yang spesifik diperbolehkan misal dalam bahan target. Proses iradiasi merupakan uji yang terbaik.

105. Bahan baru yang disintesis sendiri hendaklah dikarakterisasi dan diuji sebelum digunakan.

Produk Jadi

Kemurnian Radionuklida

106. Pengujian kemurnian radionuklida hendaklah dilakukan pada bahan awal radioaktif sebelum preparasi suatu senyawa bertanda.

107. Pemancar beta dan gamma biasanya merupakan impuritas utama yang diamati, tetapi pada produk hasil fisi, impuritas pemancar alfa hendaklah diamati juga.

108. Kalibrasi energi dari instrumen hendaklah sering dilakukan dengan menggunakan sumber (radioaktif) acuan dan diverifikasi sebelum dipakai dengan menggunakan sumber standar yang berumur panjang.

Kemurnian Radiokimia

109. Kemurnian radiokimia hendaklah ditentukan, menggunakan berbagai teknik termasuk pemisahan kromatografis, ekstraksi dengan pelarut, KCKT, elektroforesis dan

be modified but should be adequate to permit repeat testing (reference samples).

103. The number of samples normally taken for a sterility test does not necessarily apply for radiopharmaceuticals because of the small number in a batch.

Starting Materials

104. Special tests may have to be designed and carried out to show the absence of the very small amounts of specific impurities acceptable. e.g. in target material. The best test may be an irradiation process.

105. The new materials which are synthesized in house should be characterized and tested before use.

Finished Products

Radionuclidic Purity

106. Radionuclidic purity testing should be done on the radioactive starting material before the preparation of individual labeled compounds.

107. Beta and gamma-emitting impurities are normally the main objective but for fission-produced materials alpha-emitting impurities should also be looked for.

108. Energy calibration of instruments should be performed frequently by reference sources and verified prior to use using a long-lived standard.

Radiochemical Purity

109. Radiochemical purity should determined by a variety of techniques including chromatographic separation, solvent extraction, HPLC, electrophoresis and precipitation. Paper chromatography and

presipitasi. Metode kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis biasanya digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka. Pemilihan teknik tergantung pada kompleksitas preparasi radiofarmaka.

Konsentrasi Radioaktif

110. Penentuan secara independen konsentrasi radioaktif yang sesungguhnya hendaklah dilakukan oleh Pengawasan Mutu dengan instrumen yang berbeda dari yang digunakan dalam proses pembuatan.

111. Untuk tiap radiofarmaka, kandungan radioaktivitas, konsentrasi radioaktif dan dosis atau volume yang diberikan kepada pasien hendaklah ditentukan.

Kemurnian Kimia

112. Kontaminan kimia, misal logam dalam jumlah yang sangat sedikit, hendaklah diidentifikasi dan ditentukan, untuk mencegah atau mengurangi dampak yang mungkin terjadi pada proses penandaan radiofarmaka.

113. Untuk kit radiofarmaka yang mengandung garam Stano (Sn^{2+}) sebagai bahan pereduksi, kandungan garam Stano (Sn^{2+}) hendaklah ditentukan dengan menggunakan metode seperti iodometri atau polarografi.

Ukuran Partikel

114. Jumlah dan ukuran partikel dalam larutan suspensi atau larutan koloid hendaklah ditentukan.

pH

115. Semua radiofarmaka hendaklah mempunyai pH yang sesuai untuk kestabilan dan integritasnya. pH dapat ditentukan menggunakan kertas pH atau pH meter.

thin layer chromatography methods are commonly used for determination of radiochemical purity of radiopharmaceuticals. The selection of the technique will depend upon the complexity of the radiopharmaceutical preparation.

Radioactive Concentration

110. Independent determination of the actual radioactive concentration should be carried out by Quality Control with a different instrument from that used in the manufacture.

111. For any radiopharmaceuticals, radioactivity content, radioactive concentration and the dose or volume administered to the patient should be determined.

Chemical Purity

112. Chemical contamination such as the presence of trace amounts of metals should be determined and addressed, so as to prevent or reduce possible effects on the radiolabelling of the radiopharmaceuticals.

113. For cold kits containing stannous salt as a reducing agent, the stannous content should be determined using methods such as iodometry or polarography.

Particle Size

114. The particle number and sizes in suspensions or colloidal solutions should be determined.

pH

115. All radiopharmaceuticals should have an appropriate pH for their stability and integrity. The pH may be determined using pH paper or pH meter.

Distribusi Biologis

116. Untuk beberapa radiofarmaka, uji distribusi biologis hendaklah dilakukan sebagai indikator mutu dan kinerja yang diharapkan dari radiofarmaka.

117. Prosedur yang ditetapkan dalam monografi farmakope dapat diadopsi dalam uji biodistribusi ini.

Biological Distribution

116. For some radiopharmaceuticals, the biological distribution test should be performed as an indicator of the quality and expected performance of the radiopharmaceuticals.

117. Established procedures in pharmacopoeia monographs may be adopted in the biodistribution test.

Studi Stabilitas

118. Studi stabilitas hendaklah dilakukan pada minimum tiga bets pilot atau bets produksi. Bila hasil yang diperoleh dari ketiga bets berbeda secara signifikan, hendaklah dilakukan pengujian pada bets berikutnya.

119. Karena beberapa produk menunjukkan ketidakstabilan secara tiba-tiba pada mulanya, maka data hendaklah diambil pada pengujian antar waktu (waktu awal dan waktu akhir) sampai pada dan melewati masa edar produk yang direncanakan.

120. Dalam program pengujian, produk hendaklah diuji terhadap seluruh spesifikasi pada saat preparasi. Pada pengujian antar waktu, parameter yang mungkin berubah hendaklah diukur. Jenis parameter meliputi:
    a) kestabilan fisis, misal ukuran partikel;
    b) kestabilan kimiawi, misal pH, kandungan *benzyl alcohol*;
    c) konsentrasi radioaktif;
    d) kemurnian radiokimiawi;
    e) biodistribusi; dan
    f) kandungan Stano (Sn^{2+}) (misal untuk kit ^{99m}Tc).

121. Bila produk akan disimpan dalam lemari pendingin tanpa peringatan “Jangan dibekukan”, maka kestabilan, terutama kestabilan fisis (misal tidak terbentuk endapan, tidak terjadi denaturasi protein) pada suhu sekitar -5 °C hendaklah dibuktikan.

Stability Study

118. Stability studies should be performed on a minimum of three pilot or production batches. If discordant results are obtained between the three batches, further batches should be examined.

119. As many products show a sudden onset of instability, data should be obtained at intermediate points up to and beyond the planned shelf-life of the product.

120. In the testing program, the product should be tested to full specification at preparation. At intermediate points, parameters that are likely to change should be measured. Typical parameters include:
    a) physical stability e.g. particle size;
    b) chemical stability e.g. pH, benzyl alcohol content;
    c) radioactive concentration;
    d) radiochemical purity;
    e) biodistribution; and
    f) stannous tin content (e.g. for ^{99m}Tc cold kits).

121. If the product is to be stored under refrigeration without the warning "Do not freeze", then stability, particularly physical stability (e.g. no precipitate formation, no denaturation of protein) at about -5°C should be demonstrated.

122. Untuk kit radiofarmaka, pengaruh umur produk terhadap kestabilan produk setelah rekonstitusi hendaklah dibuktikan.

123. Rekonstitusi hendaklah dilakukan pada kondisi rekonstitusi ekstrim dan pengukuran hendaklah dilakukan pada waktu rekonstitusi dan pada atau setelah produk yang direkonstitusi tersebut kedaluwarsa.

124. Data stabilitas tambahan hendaklah tersedia, yang mencakup masa simpan yang dinyatakan dari produk nonaktif ketika direkonstitusi dengan aktivitas ^{99m}Tc tertinggi dan terendah untuk digunakan pada preparasi radiofarmaka bertanda ^{99m}Tc menggunakan volume rekonstitusi maksimum dan minimum.

125. Data hendaklah tersedia untuk konsentrasi radioaktif tertinggi yang akan digunakan untuk rekonstitusi.

126. Bila bentuk akhir bungkusan diubah, maka data stabilitas hendaklah diperbaharui.

Uji Sterilitas

127. Semua radiofarmaka untuk penggunaan parenteral harus steril. Meskipun tidak selalu memungkinkan untuk menunggu hasil uji sterilitas sebelum diluluskan untuk penggunaan karena sifat alamiah radioaktif, uji sterilitas hendaklah menjadi bagian dari pengawasan mutu produksi. Proses produksi hendaklah divalidasi secara teratur.

128. Uji sterilitas hendaklah dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau farmakope internasional yang diakui oleh otoritas pengawasan.

Uji endotoksin bakteri

129. Endotoksin bakteri menyebabkan efek pirogenik. Pengujian pirogen *in-vivo*

122. In the case of cold kits, the effect of kit age on the stability of the product after reconstitution should be demonstrated.

123. Reconstitution should be performed using the extremes of the reconstitution conditions and measurements should be made both at the time of reconstitution and at or after the time at which the reconstituted product expires.

124. Additional stability data should be available covering the claimed shelf life of the inactive product when reconstituted with both the highest and lowest activities of ^{99m}Tc to be used for preparation of the ^{99m}Tc labelled radiopharmaceuticals in the minimum and maximum reconstitution volumes.

125. The data should be available for the highest radioactive concentration to be used for reconstitution.

126. If the final packaging form is to be changed, stability data should be regenerated.

Sterility Test

127. All radiopharmaceuticals for parenteral administration should be sterile. Although it is not always possible to await the result of the sterility of the product before release for use because of the radioactive nature of product, the test should constitute a control of the quality of production. The production process should be validated using appropriate test runs at regular intervals.

128. Sterility test should be performed based on procedures describes in the national pharmacopeia or pharmacopeia approved by the national authority.

Bacterial endotoxin test

129. Bacterial endotoxins cause a pyrogenic effect. Regular in-vivo pyrogen testing in

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).

rabbits (duration of test: 24 ± 5 h), which ensures the apyrogenicity of the product, is not possible prior to release / use of the product. In vitro test for bacterial endotoxin may use the Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) test.

130. Pemeriksaan lengkap produk pada sampel *dummy* hendaklah dilakukan untuk beberapa bets sebelum memulai formulasi radiofarmaka secara rutin. Dalam hal fasilitas mengalami kerusakan atau berhenti beroperasi, keyakinan terhadap kondisi kerja yang tepat hendaklah ditentukan kembali dengan melakukan analisis lengkap pada beberapa bets radiofarmaka.

130. Complete checking of the product on dummy samples should be carried out for several batches before starting routine radiopharmacy formulations. In case of any breakdown/shut down of the facility, good working conditions and confidence should be reestablished by carrying out complete analysis of several batches of radiopharmaceuticals.

Instrumentasi Laboratorium

Laboratory Instrumentation

131. Sistem Pengawasan Mutu hendaklah juga mencakup pemeriksaan lingkungan terhadap radioaktivitas seperti pada sistem ventilasi, saringan udara dan peralatan *LAF*. Kalibrasi instrumen untuk penentuan radioaktivitas hendaklah juga diperiksa.

131. A Quality Control system should also include radioactivity testing of the environment such as on ventilation system, air filters and LAF equipment. The calibration of instruments for determining radioactivity should also be checked.

Sampel Pertinggal

Retained Samples

132. Sampel produk antara dan produk akhir radiofarmaka hendaklah disimpan pada kondisi penyimpanan yang tepat dan dalam jumlah yang cukup untuk penggunaan uji ulang atau verifikasi analisis bets. Contoh pertinggal ini hendaklah disimpan selama waktu yang ditetapkan menurut masa edar komponen radioaktif yang digunakan. Namun ketentuan di atas tidak berlaku bagi radiofarmaka yang memiliki waktu paruh yang singkat.

132. Samples of the intermediate and final products should be retained in sufficient amounts and under appropriate storage conditions to allow repeated testing or verification of a batch control. These samples should be kept for an appropriate period in accordance with the shelf-life of the radioactive components concerned. However, this may sometimes not be applicable, e.g. for radiopharmaceuticals with a short half-life.

133. Prosedur pengambilan sampel dapat disesuaikan menurut tujuan dari pengambilan sampel yang dilakukan, tipe pengawasan yang diterapkan dan sifat materi yang disampel (misal: bets berukuran kecil dan/atau kandungan

133. Sampling procedures may be adapted to the purpose of the sampling, the type of controls being applied, and the nature of the material being sampled (e.g. a small batch size and/or its radioactive content). The procedure should be described in a

radioaktif). Prosedur tersebut hendaklah diuraikan secara tertulis (dalam Protap).

134. Bila suatu bets produk harus dikirim sebelum semua pengujian mutu selesai, hal ini tidak mengurangi keharusan Kepala Pemastian Mutu membuat keputusan resmi yang diambil berkenaan dengan pemenuhan persyaratan terdokumentasi dari bets produk tersebut. Dalam hal ini hendaklah ada prosedur tertulis yang merinci semua data produksi dan pengawasan mutu yang harus dipertimbangkan sebelum bets produk dikirim. Hendaklah juga tersedia suatu prosedur yang menguraikan tindakan yang diambil oleh Kepala Pemastian Mutu jika setelah produk dikirim ternyata hasil pengujian tidak memenuhi syarat.

135. Sampel dari tiap bets produk hendaklah disimpan, kecuali jika ditetapkan lain dalam Izin Edar.

DOKUMENTASI

136. Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan radiofarmaka hendaklah dibuat, dikaji dan disahkan serta didistribusikan sesuai prosedur yang ditetapkan.

137. Spesifikasi bahan awal, label dan pembungkus, produk antara kritis dan produk radiofarmaka hendaklah ditetapkan. Spesifikasi hendaklah ditetapkan juga untuk alat/bahan kritis lain yang digunakan dalam proses pembuatan, seperti alat/bahan penunjang proses, *gasket*, kit penyaring steril, yang dapat berdampak kritis pada mutu produk.

138. Spesifikasi hendaklah ditetapkan untuk semua bahan pembungkus seperti vial, tutup vial, perisai timbal, label dan brosur (yang memuat instruksi pemakaian).

139. Dalam spesifikasi bahan awal, bahan pembungkus dan produk jadi,

written protocol.

134. When a production batch must be dispatched before all tests are completed, this does not reduce the need for a formal recorded decision to be taken by the Head of Quality Assurance on the conformity of the batch. In this case there should be a written procedure detailing all production and quality control data which should be considered before the batch is dispatched. A procedure should also describe those measures which will be taken by the Head of Quality Assurance if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.

135. Unless otherwise specified in the Marketing Authorisation, reference samples of every batch should be retained.

DOCUMENTATION

136. All documents related to the manufacture of radiopharmaceuticals should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.

137. Specifications should be established and documented for starting materials, labelling and packaging materials, critical intermediates and the finished radiopharmaceuticals. Specifications should also be in place for any other critical items used in the manufacturing process, such as process aids, gaskets, sterile filtering kits, that could critically impact on quality.

138. All packaging materials such as vials, stoppers, lead shielding, labels and printed instructions for use, specifications should be established.

139. The list of specifications for starting materials, packaging materials and

tercantum hal-hal sebagai berikut (gunakan untuk bahan/produk yang sesuai):

a) nama dan nomor kode;
b) uraian bentuk fisik dan tampilannya;
c) pemasok yang disetujui;
d) instruksi pengambilan sampel (termasuk sampel pembanding);
e) uji dan batas untuk identifikasi, kemurnian dan penetapan kadar;
f) kandungan radioaktivitas dan waktu pengukuran;
g) metode analisis yang digunakan termasuk metode pengambilan sampel;
h) kondisi penyimpanan;
i) petunjuk keselamatan kerja yang harus diperhatikan; dan
j) tanggal kedaluwarsa.

140. Catatan dari aktivitas bahan radioaktif yang diterima, yang digunakan dan yang dibuang agar tetap disimpan seperti yang disyaratkan. Nilai radioaktivitas yang akurat harus dicantumkan pada wadah sekunder, bila sulit untuk mencantumkan informasi ini pada wadah primernya.

141. Kriteria penerimaan hendaklah ditetapkan untuk radiofarmaka termasuk kriteria pelulusan dan spesifikasi masa simpan/masa edar (contoh: identitas kimiawi isotop, konsentrasi radioaktif, kemurnian dan aktivitas spesifik).

142. Catatan pemakaian, pembersihan, sanitasi atau sterilisasi dan pemeliharaan alat utama hendaklah mencantumkan nama produk dan nomor bets bila diperlukan, selain tanggal, waktu dan tanda tangan operator yang terlibat dalam kegiatan.

143. Data distribusi bets tertentu hendaklah disimpan untuk memungkinkan penarikan dan pencacahan radioaktivitas.

144. Catatan lengkap bahan radioaktif dan pembuangan limbah harus disimpan

finished products is given below (appropriate items are applicable):

a) name and code number;
b) description of physical form and appearance;
c) approved supplier(s);
d) sampling instructions (including reference sample);
e) tests and limits for identity, purity and assay;
f) radioactivity contents should be recorded with time;
g) analytical methods to be used including sampling methods;
h) storage conditions;
i) safety precautions to be observed; and
j) expiration date.

140. A record of radioactive material activity received, used, and disposed of may be kept as per requirements. Accurate values of radioactivity must be given on the secondary container, as it is difficult to give this information on primary container.

141. Acceptance criteria should be established for the radiopharmaceutical including criteria for release and shelf life specifications (examples: chemical identity of the isotope, radioactive concentration, purity, and specific activity).

142. Records of major equipment use, cleaning, sanitisation or sterilisation and maintenance should show the product name and batch number, where appropriate, in addition to the date and time and signature for the persons involved in these activities.

143. A list showing to which a given batch was distributed should be kept to permit eventual recall and to make counting for radioactivity possible.

144. Complete records of radioactive material and waste disposal must be maintained

seperti yang disyaratkan oleh BAPETEN.

145. Seluruh catatan hendaklah paling sedikit 3 tahun kecuali ditetapkan lain oleh otoritas pengawasan.

DISTRIBUSI DAN PENARIKAN PRODUK

146. Catatan lengkap distribusi rinci hendaklah disimpan. Hendaklah dibuat prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil berkenaan dengan penghentian penggunaan radiofarmaka yang cacat. Proses penarikan produk hendaklah dibuktikan dapat dilaksanakan dan selesai dalam waktu yang sangat singkat.

PROTEKSI DAN KESELAMATAN TERHADAP RADIASI

147. Dalam pembuatan radiofarmaka (penanganan bahan/produk, produksi, pengawasan mutu, distribusi dan penyimpanan), aspek proteksi radiasi dan keselamatan kerja hendaklah sesuai dengan prosedur yang mengacu pada ketentuan Pemerintah yang berlaku.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK PELULUSAN PRODUK

148. Bentuk Sediaan
    a) Sediaan oral
    Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, radioaktivitas.
    b) Sediaan injeksi
    Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, pengujian sterilitas yang sedang berjalan (dalam progres).

149. Kit Radiofarmaka
    Pengujian lengkap (kemurnian radiokimia, biodistribusi, pengujian sterilitas, pengujian apirogenitas dan lain-lain).

as required by BAPETEN.

145. All records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.

DISTRIBUTION AND RECALLS

146. Detailed distribution records should be maintained and there should be procedures which describe the measures to be taken for stopping the use of defective radiopharmaceuticals. Recall operations should be shown to be operable within a very short time.

RADIATION PROTECTION AND SAFETY

147. The radiation protection and safety for radiopharmaceutical manufacturing (material/product handling, production, quality control, distribution and storage) should follow the procedures that refer to the valid Government requirements.

MINIMUM REQUIREMENT FOR PRODUCT RELEASE

148. Dosage Form
    a) Orals
    Radiochemical purity, radionuclide identification, radioactivity.
    b) Injectables
    Radiochemical purity, radionuclide identification, sterility testing in progress.

149. Kits for Radiopharmaceuticals
    Complete testing (Radiochemical purity, biodistribution, sterility testing, apyrogenicity testing etc.).

150. Generator ^{99m}Tc
Hasil nyata, lolosnya ^{99}Mo (*^{99}Mo-breakthrough),* kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida dan uji sterilitas dalam progres.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK FASILITAS PELULUSAN

151. Area pengawasan mutu hendaklah dilengkapi dengan area untuk menyimpan instrumen yang diperlukan pengujian dan ruang yang cukup untuk menyimpan sampel bahan/sampel pertinggal seluruh bets dan catatan pengujian mutu. Area khusus yang diberi perisai diperlukan untuk menyimpan sampel bahan radioaktif/sampel pertinggal radioaktif.

152. Kandang hewan hendaklah dilengkapi dengan fasilitas yang diperlukan untuk pemeliharaan dan studi hewan tersebut. Fasilitas ini hendaklah selalu dalam keadaan bersih. Prosedur pembersihan dan pemeliharaan hendaklah dibuat.

Pengelolaan Limbah

153. Limbah radioaktif hendaklah dipisahkan ke dalam beberapa kategori seperti yang dapat terbakar dan tidak, radionuklida umur pendek, sedang dan panjang, jarum tajam dan jarum suntik, bangkai hewan (*carcasses)*, dan lain-lain. Limbah ini hendaklah diberi perisai secara memadai selama penyimpanan dan petugas proteksi radiasi hendaklah bertanggung jawab dalam penanganan, penyimpanan dan pembuangan limbah radioaktif ini secara aman.

154. Pembuangan limbah radioaktif hendaklah mengikuti peraturan Pemerintah yang berlaku.

150. ^{99m}Tc Generator
Yield, ^{99}Mo-breakthrough, radio-chemical purity, radionuclide identification, sterility testing in progress.

FACILITY FOR RELEASE - MINIMUM REQUIREMENT

151. The QC area should be provided with the area for keeping necessary instruments required for testing and sufficient storage space for storing samples/batch control samples and QC records. A special shielded area is necessary for storing radioactive samples/batch control samples.

152. The animal house should be equipped with the necessary facilities for the maintenance of the animals and animal studies and should be maintained clean. Protocols for cleaning and maintenance should be established.

Waste Management

153. Radioactive waste should be separated into several categories such as combustible and non-combustible; short, medium and long-lived radionuclides; sharp and syringe needles; carcasses, etc. These wastes should be adequately shielded during storage and the radiation safety officer is responsible for the safe handling, storage and disposal of the radioactive waste.

154. Radioactive waste disposal should comply to the government regulation.

Radiofarmasi Rumah Sakit

Desain dan pembangunan instalasi radiofarmasi (kedokteran nuklir) di rumah sakit

155. Instalasi radiofarmasi adalah suatu fasilitas di mana formulasi radiofarmaka disiapkan/dipreparasi menggunakan ^{99m}Tc atau radionuklida lain dan kit radiofarmaka untuk menghasilkan bentuk sediaan radiofarmaka yang sesuai untuk diberikan kepada pasien.

156. Yang ideal, instalasi radiofarmasi rumah sakit hendaklah memiliki suatu area aseptis Kelas A dan ruang proses Kelas C. Unit radiofarmasi hendaklah ditempatkan dalam departemen kedokteran nuklir dan kontaminasi mikroba dari pasien ke produk hendaklah dihindarkan. Sistem pintu ganda dalam ruangan hendaklah dipasang sehingga dapat berfungsi sebagai ruang penyangga udara (*airlock*). Sekitar 25% udara segar hendaklah dialirkan pada tempat pemasukan udara (*intake*). Disinfektan udara seperti generator ozon dapat dipasang pada sistem tata udara. Suatu *L-bench* dengan jendela perisai timbal dapat dipasang pada meja kerja dengan aliran udara laminer (*LAF*) bila diperlukan.

157. Proses yang dilakukan di radiofarmasi rumah sakit bervariasi mulai dari *dispensing* yang sederhana sampai dengan pembuatan kit dan radiofarmaka sehingga fasilitas hendaklah disesuaikan dengan fungsinya.

158. Fasilitas hendaklah didesain dan dikonstruksi sesuai kebutuhan radiofarmasi dan farmasi.

159. Pada saat penerimaan, bungkusan yang berisi bahan radioaktif hendaklah diperiksa terhadap tanda kerusakan dan dipantau dengan surveimeter terhadap kebocoran.

Hospital Radiopharmacy

Design and setting up of the hospital radiopharmacy

155. The radiopharmacy is a facility in which radiopharmaceutical formulations are prepared using a ^{99m}Tc or other radionuclides and kits so as to obtain the product in a form suitable for administration to patients.

156. Ideally, a hospital radiopharmacy should have an aseptic area (Class A) and room for processing with Class C. The radiopharmacy unit should be located in the nuclear medicine department and microbial contamination of the product by patients should be avoided. A double door system can be installed to serve as airlock. About 25% of fresh air should be introduced at the intake end. Air disinfectants, such as ozone generators can be installed in the air handling system (HVAC). An L-bench lead shield glass can be housed in the laminar flow bench when required.

157. Operations carried out in hospital radiopharmacy vary from simple dispensing to manufacture of kits and radiopharmaceuticals so the facilities should commensurate with the functions.

158. Facilities should be designed and constructed as per the radiopharmacy and pharmaceuticals needs.

159. On arrival, packages containing radioactive materials should be inspected for signs of damage and monitored with a survey meter for leakage.

160. Uji usap hendaklah dilakukan untuk menentukan kontaminasi radioaktif pada permukaan tiap wadah yang dikirim. Temuan kontaminasi dan/atau kebocoran hendaklah dilaporkan kepada pemasok.

161. Jika terjadi tumpahan radioaktif serius hendaklah dilakukan evakuasi dari area sebelum proses pembersihan dan segera dilaporkan kepada petugas proteksi radiasi.

162. Radionuklida, kit radiofarmaka dan diluen hendaklah diperiksa identitas, tanggal atau waktu kedaluwarsa dan pemeriannya.

163. Label identifikasi dengan nomor bets bertanggal hendaklah ditempelkan pada vial pereaksi dan perisai wadah sebelum penambahan bahan radioaktif.

164. Lembar catatan radiofarmaka hendaklah disimpan untuk tiap bets bahan. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets, produsen, tanggal penerimaan, tanggal/waktu kedaluwarsa, prosedur preparasi, pemastian mutu, dan hasil kalibrasi. Masing-masing dosis dari bets ini hendaklah dicatat bersama waktu, radioaktivitas, dosis per satuan volume dan nama atau nomor file pasien.

165. Perisai yang sesuai hendaklah dipilih. Komponen, label dan peralatan hendaklah diperiksa ulang.

166. Tiap preparasi hendaklah dilakukan menurut prosedur tertulis yang disetujui, dan aman serta handal. Bila memungkinkan, prosedur hendaklah dirancang sedemikian rupa sehingga semua komponen yang dibutuhkan ditempatkan dalam vial steril**,** dan prosedur manipulatif hanya untuk transfer secara aseptis antar vial menggunakan alat suntik. Prosedur manipulasi yang dilakukan pada wadah terbuka hendaklah

160. A wipe test should be performed to determine radioactive contamination on the surface of any shipment container. Any contamination and/ or leakage found should be reported to the supplier.

161. Serious spills should require evacuation of the area before any cleanup is undertaken and should be first reported to the radiation safety officer.

162. Radionuclides, kits and diluents should be checked for identity, expiry time/date and appearance.

163. Identifying labels with a dated batch number should be affixed to reagent vials and shielding containers prior to the addition of radioactive material.

164. A radiopharmaceutical record sheet should be maintained for each batch of material. The record should include batch-numbers, manufacturer, date received, expiration time/date, preparation procedure, quality assurance, and calibration results. Each dose from this batch should be recorded with the time, activity, dose/volume and patient's name/file number.

165. Appropriate shielding should be selected. Components, labels and equipment should then be rechecked.

166. Each preparation should be performed in accordance with an approved written procedure that should be safe and reliable. Where possible, methods should be devised in which all the components required are contained in presterilised vials with the only manipulative procedure being aseptic transfer between vials using syringes. Methods requiring manipulation in open containers should be avoided.

dihindarkan.

167. Jumlah tusukan jarum suntik pada tutup vial hendaklah diminimalkan untuk mencegah serpihan tutup masuk ke dalam vial dan pelepasan partikel.

167. The number of cap punctures should be kept to a minimum to prevent coring and shedding of particles.

168. Penutup hendaklah diusap dengan bakterisida yang sesuai pada tiap penusukan jarum suntik.

168. Closures should be wiped with an appropriate bactericide each time an entry is made.

169. Perhatian khusus pada teknik pelaksanaan saat melakukan rekonstitusi atau *dispensing* hendaklah diberikan untuk mencegah kontaminasi silang antar produk.

169. Careful attention to technique should be given to prevent cross-contamination between products during reconstitution or dispensing procedures.

170. Mayoritas radiofarmaka di rumah sakit diperoleh dengan melakukan elusi ^{99m}Tc dari sistem generator tertutup dan menambahkannya pada kit radiofarmaka dalam sistem tertutup. Proses ini hendaklah dilakukan pada tempat dengan higiene yang baik dan perisai yang sesuai. Dalam hal ini uji mutu sederhana seperti pemerian, pengukuran radioaktivitas hendaklah selalu dilakukan. Sewaktu-waktu dibutuhkan pemeriksaan kemurnian radiokimia, pH, *^{99}Mo breakthrough* dan frekuensi pemeriksaan bergantung pada sumber pasokan.

170. The majority of the radiopharmaceutieals in the hospitals are produced by eluting ^{99m}Tc from a closed generator system and adding to the sterile cold kits in a closed system. This should be done in a place with good hygiene and appropriate shielding. In these cases simple QC tests such as appearance, measurement of radioactivity should be always done. Occasionally, it is desirable to check the radio-chemical purity, pH, ^{99}Mo breakthrough, and the frequency depending on the sources of the supply.

171. Bila proses yang lebih kompleks seperti ekstraksi pelarut, penandaan sel dan pembuatan kit atau radiofarmaka dilakukan di rumah sakit, fasilitas dan prosedur yang lebih handal dan memenuhi persyaratan CPOB hendaklah diterapkan. Dalam hal ini, uji tambahan untuk efisiensi penandaan dan sterilitas, dan kemurnian kimia hendaklah dilakukan.

171. When more complex procedures like solvent extraction, cell labeling and manufacture of kits/radiopharmaceuticals are undertaken in the hospital, more reliable facilities and procedures complying the GMP requirements should be implemented. In these cases additional tests for labeling efficiency and sterility, chemical purity should be carried out.

172. Bila produsen tidak menjamin sterilitas eluat, maka eluat tersebut hendaklah disterilkan dengan otoklaf atau dengan penyaringan aseptis.

172. Where the manufacturer does not guarantee the sterility of the eluate, the eluate should be sterilized by autoclaving or aseptic filtration.

173. Radioaktivitas total hendaklah diukur, dan volume eluat serta waktu kalibrasi

173. The total radioactivity should be measured, and eluate volume and

dicatat. Data ini hendaklah dicatat pada lembar kerja harian, atau yang sejenis. Uji adanya radionuklida induk yang lolos (*parent breakthrough)* hendaklah dilakukan. Dengan menggunakan teknik aseptis, eluat hendaklah digunakan untuk merekonstitusi radiofarmaka menurut protokol yang ditetapkan atau instruksi produsen.

174. Tingkat dosis hendaklah ditentukan berdasarkan riwayat, umur, berat badan, jenis kelamin dan luas permukaan tubuh pasien.

175. Tiap dosis hendaklah dihitung, diambil secara aseptis dan terukur sebelum diberikan kepada pasien.

176. Penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk memastikan distribusi partikulat radiofarmaka merata sebelum pengambilan.

177. Kecuali dinyatakan lain, penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk mencegah udara masuk ke dalam produk yang mengandung Stano (Sn^{2+}) atau zat pereduksi lain.

178. Langkah yang sesuai dalam prosedur hendaklah dilakukan untuk memastikan ketepatan zat, dosis, bentuk sediaan, waktu dan cara pemberian pada pasien.

179. Cara kerja yang aman hendaklah diikuti untuk memastikan bahwa tidak ada kemungkinan penggunaan alat suntik atau jarum bekas pakai.

180. Untuk mengantisipasi kemungkinan ada situasi kedaruratan nuklir, hendaklah tersedia prosedur tertulis rencana kontingensi yang terpampang dan diketahui oleh personel.

181. Sampel pertinggal kit radiofarmaka tidak perlu disimpan di rumah sakit, karena seharusnya penyimpanan sampel pertinggal telah dilakukan

calibration time noted. These data should be recorded on a daily worksheet, or similar. A test for parent breakthrough should be carried out. Using aseptic technique, the eluate should be used to reconstitute the radiopharmaceutical in accordance with the established protocols or manufacturer's instructions.

174. Dosage levels should be determined based on patient history, age, weight, sex and surface area.

175. Each dose should be calculated, aseptically withdrawn and measured prior to administration.

176. Care should be taken to ensure even distribution of particulate radiopharmaceuticals prior to withdrawal.

177. Unless otherwise indicated, care should be taken to prevent ingress of air into products containing stannous on or any other reducing agent.

178. Appropriate steps should be taken to ensure that the intended agent, in the intended dose, in the intended dosage form is received by the intended patient at the intended time via the intended route of administration.

179. Safe work practices ensuring that there is no possibility of re-use of syringes or needles should be followed.

180. Contingency plans for dealing with any foreseeable emergency situation involving radioactivity should be written down, displayed and known by personnel.

181. For radiopharmaceuticals at hospitals there is no need to keep retained sample of kits as the manufacturer is supposed to keep such samples.

oleh produsen.

182. Sisa radiofarmaka harus disimpan beberapa hari agar meluruh. Sisa ini dapat dianggap sebagai sampel pertinggal untuk pengujian bila terjadi efek samping yang merugikan atau penyimpangan distribusi.

182. As the remains of radiopharmaceutical will have to be kept for a few days for decay, it can be considered as retained samples for testing should any adverse reaction or unexpected distribution occur.

ANEKS 10

PENGGUNAAN RADIASI PENGION DALAM PEMBUATAN OBAT

PRINSIP

Radiasi pengion dapat digunakan pada tahap proses pembuatan untuk berbagai tujuan termasuk menurunkan *bioburden* dan sterilisasi bahan awal, bahan pengemas atau produk, dan penanganan bahan pengemas untuk produk darah.

UMUM

Ada dua jenis proses iradiasi: iradiasi gamma dari sumber radioaktif dan iradiasi elektron berenergi tinggi (sinar beta) dari suatu akselerator.

Iradiasi gamma: ada dua mode pemrosesan dapat diterapkan:

a) Mode bets *(Batch mode*: produk disusun pada lokasi yang ditetapkan di sekeliling sumber radiasi; dan tidak dapat dimuati atau dikeluarkan selama sumber radiasi dipapar.
b) Mode Kontinu *(Continuous mode)*: produk disusun dan diletakkan di atas ban berjalan yang masuk dan keluar sumber radiasi secara otomatis sepanjang lintasan radiasi dan dengan kecepatan yang tepat.

Iradiasi elektron: produk dihantar dengan ban berjalan dan dipindai maju-mundur pada sumber berkas elektron (radiasi sinar beta) berenergi tinggi yang kontinu atau berpulsa.

1. Pelaksanaan iradiasi dapat dilakukan oleh industri farmasi sendiri atau oleh operator fasilitas radiasi berdasarkan kontrak (suatu “pembuatan berdasarkan

ANNEX 10

USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

Ionising radiation may be used in the manufacturing process steps for various purposes including the reduction of bioburden and the sterilisation of starting materials, packaging materials or products and the treatment of packaging materials for blood product.

GENERAL

There are two types of irradiation process: gamma irradiation from a radioactive source and high energy electron irradiation (beta radiation) from an accelerator.

Gamma irradiation: two different processing modes may be employed:

a) Batch mode: the products is arranged at *fixed* locations around the radiation source; and cannot be loaded or unloaded while the radiation source is exposed.
b) Continuous mode: an automatic system conveys the products into the radiation cell, past the exposed radiation source along a defined path and at an appropriate speed, and out of the cell.

Electron irradiation: the product is conveyed past a continuous or pulsed beam of high energy electrons (beta radiation) which is scanned back and forth across the product pathway.

1. Treatment by irradiation may be carried out by the pharmaceutical manufacturer or by an operator of a radiation facility under contract (a "contract

kontrak"), di mana keduanya harus mempunyai izin untuk melaksanakan kegiatan tersebut.

2. Industri farmasi mempunyai tanggung jawab terhadap mutu produk termasuk tujuan iradiasi yang ingin dicapai. Penerima kontrak bertanggung jawab memastikan bahwa wadah (yaitu wadah terluar di mana produk diiradiasi) diiradiasi dengan dosis radiasi sesuai dengan yang dipersyaratkan oleh industri farmasi pemberi kontrak.

3. Dosis yang dipersyaratkan termasuk limitnya sesuai hasil validasi akan dinyatakan pada dokumen registrasi produk.

DOSIMETRI

4. Dosimetri didefinisikan sebagai pengukuran dosis terserap menggunakan dosimeter. Baik pemahaman maupun penggunaan teknik yang tepat adalah esensial untuk validasi, *commissioning*, dan pengendalian proses.

5. Kalibrasi tiap bets dosimeter rutin yang digunakan hendaklah tertelusur terhadap suatu standar nasional atau internasional. Masa berlaku kalibrasi hendaklah dinyatakan, dijustifikasi, dan dipatuhi.

6. Hendaklah digunakan instrumen yang sama untuk menetapkan kurva kalibrasi dosimeter rutin dan untuk mengukur perubahan serapan setelah iradiasi. Jika instrumen yang berbeda digunakan, hendaklah ditetapkan serapan absolut tiap instrumen dosimeter.

7. Tergantung jenis dosimeter yang digunakan, hendaklah dipertimbangkan kemungkinan penyebab ketidakakuratan pengukuran dari dosimeter antara lain perubahan kelembaban, perubahan suhu, waktu jeda antara iradiasi dan pengukuran, serta laju dosis.

manufacturer"), both of whom must hold an appropriate manufacturing authorisation.

2. The pharmaceutical manufacturer bears responsibility for the quality of the product including the attainment of the objective of irradiation. The contract operator of the radiation facility bears responsibility for ensuring that the dose of radiation required by the manufacturer is delivered to the irradiation container (i.e. the outermost container in which the products are irradiated).

3. The required dose including justified limits will be stated in the marketing authorisation for the product.

DOSIMETRY

4. Dosimetry is defined as the measurement of the absorbed dose by the use of dosimeters. Both understanding and correct use of the technique is essential for the validation, commissioning and control of the process.

5. The calibration of each batch of routine dosimeters should be traceable to a national or international standard. The period of validity of the calibration should be stated, justified and adhered to.

6. The same instrument should normally be used to establish the calibration curve of the routine dosimeters and to measure the change in their absorbance after irradiation. If a different instrument is used, the absolute absorbance of each instrument should be established.

7. Depending on the type of dosimeter used, due account should be taken of possible causes of inaccuracy including the change in moisture content, change in temperature, time elapsed between irradiation and measurement, and the dose rate.

8. Panjang gelombang pada instrumen yang dipakai untuk mengukur perubahan serapan dosimeter dan instrumen yang digunakan untuk mengukur ketebalan dosimeter hendaklah dikalibrasi secara berkala berdasarkan stabilitas, tujuan dan pemakaian dosimeter.

8. The wavelength of the instrument used to measure the change in absorbance of dosimeters and the instrument used to measure their thickness should be subject to regular checks of calibration at intervals established on the basis of stability, purpose and usage.

VALIDASI PROSES

9. Validasi adalah tindakan pembuktian bahwa proses, misal pemberian dosis terserap yang dikehendaki pada produk, akan mencapai hasil yang diharapkan sesuai persyaratan yang tercantum dalam Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.

10. Validasi hendaklah meliputi pemetaan dosis untuk mengetahui distribusi dosis terserap dalam wadah iradiasi yang diisi produk dengan konfigurasi tertentu.

11. Spesifikasi proses iradiasi hendaklah meliputi minimum hal sebagai berikut:
    a) rincian pengemasan produk;
    b) pola muatan produk dalam wadah iradiasi. Perhatian khusus perlu diberikan, jika campuran produk disatukan dalam wadah iradiasi, bahwa produk yang padat tidak mengalami kekurangan dosis atau menghalangi produk lain terhadap paparan radiasi. Tiap susunan produk campuran harus ditetapkan dan divalidasi;
    c) pola muatan wadah iradiasi sekeliling sumber (untuk mode bets) atau sepanjang lintasan melalui sel (untuk mode kontinu);
    d) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap produk (dan dosimeter rutin yang digunakan);
    e) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap wadah iradiasi dan dosimeter rutin yang digunakan untuk memantau dosis yang terserap; dan
    f) parameter proses lain termasuk laju dosis, waktu maksimum paparan, jumlah paparan, waktu jeda antara

VALIDATION OF THE PROCESS

9. Validation is the action of proving that the process, i.e. the delivery of the intended absorbed dose to the product, will achieve the expected results according to the requirement mentioned in Chapter 12 Qualification and Validation.

10. Validation should include dose mapping to establish the distribution of absorbed dose within the irradiation container when packed with product in a defined configuration.

11. An irradiation process specification should include at least the following:
    a) details of the packaging of the product;
    b) the loading pattern(s) of product within the irradiation container. Particular care needs to be taken, when a mixture of products is allowed in the irradiation container, that there is no underdosing of dense product or shadowing of other products by dense product. Each mixed product arrangement must be specified and validated;
    c) the loading pattern of irradiation containers around the source (batch mode) or the pathway through the cell (continuous mode);
    d) maximum and minimum limits of absorbed dose to the product (and associated routine dosimetry);
    e) maximum and minimum limits of absorbed dose to the irradiation container and associated routine dosimetry to monitor this absorbed dose; and
    f) other process parameters, including dose rate, maximum time of exposure, number of exposures,

pembuatan dan iradiasi dan lain-lain.

Jika iradiasi dilakukan berdasarkan kontrak, maka minimum butir d) dan e) dari spesifikasi proses iradiasi di atas hendaklah menjadi bagian dari kontrak.

holding time before irradiation etc.

When irradiation is supplied under contract at least parts d) and e) of the irradiation process specification should form part of that contract.

COMMISSIONING FASILITAS

Umum

12. *Commissioning* adalah kegiatan untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa fasilitas iradiasi dapat berkinerja secara konsisten dalam limit yang telah ditetapkan sebelumnya bila dioperasikan sesuai dengan spesifikasi proses. Dalam konteks ini, limit yang telah ditetapkan adalah dosis maksimum dan minimum yang didesain untuk diserap oleh wadah iradiasi. Pada pengoperasian fasilitas, tidak boleh ada kemungkinan terjadi variasi pemberian dosis di luar limit tanpa sepengetahuan operator.

13. *Commissioning* hendaklah mencakup hal-hal di bawah ini:
    a. desain;
    b. pemetaan dosis;
    c. dokumentasi; dan
    d. persyaratan *commissioning* ulang.

Iradiator Gamma

Desain

14. Dosis terserap yang diterima oleh bagian tertentu dari wadah iradiasi pada titik tertentu dalam iradiator tergantung terutama pada faktor berikut:

    a) aktivitas dan geometri sumber;

    b) jarak dari sumber ke wadah;

    c) durasi iradiasi yang dikendalikan pengatur waktu atau kecepatan ban berjalan; dan
    d) komposisi dan densitas bahan, termasuk produk lain yang terletak di antara sumber dan bagian tertentu

COMMISSIONING OF THE PLANT

General

12. Commissioning is the exercise of obtaining and documenting evidence that the irradiation plant will perform consistently within predetermined limits when operated according to the process specification. In the context of this annex, predetermined limits are the maximum and minimum doses designed to be absorbed by the irradiation container. It must not be possible for variations to occur in the operation of the plant which give a dose to the container outside these limits without the knowledge of the operator.

13. Commissioning should include the following elements:
    a. design;
    b. dose mapping;
    c. documentation; and
    d. requirement for recommissioning.

Gamma irradiators

Design

14. The absorbed dose received by a particular part of an irradiation container at any specific point in the irradiator depends primarily on the following factors:
    a) the activity and geometry of the source;
    b) the distance from source to container;
    c) the duration of irradiation controlled by the timer setting or conveyor speed; and
    d) the composition and density of material, including other products, between the source and the

dari wadah.

15. Total dosis yang terserap juga akan tergantung pada lintasan wadah untuk iradiator kontinu atau pada pola muatan untuk iradiator bets, serta jumlah siklus pemaparan.

16. Untuk iradiator kontinu dengan lintasan radiasi tetap, parameter kunci yang dikendalikan oleh operator adalah laju kecepatan ban berjalan; sedangkan untuk iradiator bets dengan pola muatan tetap adalah pengaturan waktu.

Pemetaan Dosis

17. Untuk prosedur pemetaan dosis, hendaklah iradiator diisi dengan wadah iradiasi yang berisi *dummy product* atau produk representatif dengan densitas seragam. Beberapa dosimeter hendaklah ditempatkan pada minimum tiga buah wadah iradiasi terisi yang dilewatkan melalui iradiator, dikelilingi oleh wadah yang sama atau *dummy product*. Jika produk tidak diisi seragam, hendaklah dosimeter ditempatkan dalam jumlah yang lebih banyak.

18. Posisi dosimeter tergantung pada ukuran wadah iradiasi. Contoh, untuk wadah berukuran hingga 1 x 1 x 0,5 m, penempatan kisi tiga dimensi berukuran 20 cm yang memenuhi wadah iradiasi dianggap sudah mencukupi, termasuk penempatan pada permukaan wadah. Jika posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan telah diketahui dari karakteristik kinerja iradiator sebelumnya, beberapa dosimeter di area dosis rata-rata dapat dikurangi, dan diganti untuk membentuk kisi berukuran 10 cm di area dosis ekstrim.

19. Hasil dari prosedur tersebut akan memberikan dosis minimum dan maksimum yang diserap oleh produk dan permukaan wadah yang merupakan satu set parameter fasilitas iradiasi, densitas produk dan pola muatan.

particular part of the container.

15. The total absorbed dose will in addition depend on the path of containers through a continuous irradiator or the loading pattern in a batch irradiator, and on the number of exposure cycles.

16. For a continuous irradiator with a fixed path or a batch irradiator with a fixed loading pattern, and with a given source strength and type of product, the key plant parameter controlled by the operator is conveyor speed or timer setting.

Dose Mapping

17. For the dose mapping procedure, the irradiator should be filled with irradiation containers packed with dummy products or a representative product of uniform density. Dosimeters should be placed throughout a minimum of three loaded irradiation containers which are passed through the irradiator, surrounded by similar containers or dummy products. If the product is not uniformly packed, dosimeters should be placed in a larger number of containers.

18. The positioning of dosimeters will depend on the size of the irradiation container. For example, for containers up to 1 x 1 x 0.5 m, a three dimensional 20 cm grid throughout the container including the outside surfaces might be suitable. If the expected positions of the minimum and maximum dose are known from a previous irradiator performance characterisation, some dosimeters could be removed from regions of average dose and replaced to form a 10 cm grid in the regions of extreme dose.

19. The results of this procedure will give minimum and maximum absorbed doses in the product and on the container surface for a given set of plant parameters, product density and loading pattern.

20. Yang ideal, hendaklah digunakan dosimeter referensi pada pelaksanaan kegiatan pemetaan dosis karena presisinya lebih tinggi. Penggunaan dosimeter rutin diperbolehkan namun disarankan untuk meletakkan dosimeter referensi tersebut berdampingan dengan dosimeter rutin pada posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan dan pada posisi pemantauan rutin dari masing-masing wadah iradiasi replikasi. Nilai dosis yang diobservasi akan berbentuk sekumpulan data ketidakpastian secara acak yang dapat diestimasi dari variasi dalam pengukuran berulang.

20. Ideally, reference dosimeters should be used for the dose mapping exercise because of their greater precision. Routine dosimeters are permissible but it is advisable to place reference dosimeters beside them at the expected positions of minimum and maximum dose and at the routine monitoring position in each of the replicate irradiation containers. The observed values of dose will have an associated random uncertainty which can be estimated from the variations in replicate measurements.

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.

21. The minimum observed dose, as measured by the routine dosimeters, necessary to ensure that all irradiation containers receive the minimum required dose will be set in the knowledge of the random variability of the routine dosimeters used.

22. Parameter yang dipakai selama proses iradiasi hendaklah dijaga konstan, dipantau, dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

22. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.

Iradiator Berkas Elektron

Electron Beam Irradiators

Desain

Design

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.

23. The absorbed dose received by a particular portion of an irradiated product depends primarily on the following factors:

    a) the characteristics of the beam, which are: electron energy, average beam current, scan width and scan uniformity;
    b) the conveyor speed;
    c) the product composition and density;
    d) the composition, density and thickness of material between the output window and the particular portion of product; and
    e) the output window to container distance.

24. Parameter kunci yang dikendalikan oleh operator adalah karakteristik berkas dan kecepatan ban berjalan.

Pemetaan Dosis

25. Pada prosedur pemetaan dosis, hendaklah dosimeter diletakkan di antara lapisan-lapisan penyerap yang homogen yang membentuk *dummy product*, atau di antara lapisan-lapisan produk representatif yang berdensitas seragam, sehingga setidaknya dapat dilakukan sepuluh pengukuran dalam rentang maksimum energi elektron. Lihat juga Butir 18 s/d 21.

26. Parameter iradiator hendaklah dijaga konstan, dipantau dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

***Commissioning* Ulang**

27. *Commissioning* hendaklah diulang jika ada perubahan pada proses atau pada iradiator yang dapat memengaruhi distribusi dosis pada wadah iradiasi (contoh penggantian pensil sumber radiasi). Perlu atau tidak *commissioning* ulang tergantung pada besar perubahan iradiator atau muatan. Jika ragu, lakukan *commissioning* ulang.

BANGUNAN-FASILITAS

28. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain dan dioperasikan untuk memisahkan wadah yang sudah diiradiasi dan yang belum untuk mencegah kontaminasi silang.
Jika produk dikemas di dalam wadah iradiasi tertutup, mungkin tidak perlu dilakukan pemisahan produk farmasi terhadap nonfarmasi, bilamana tidak ada risiko produk farmasi terkontaminasi dengan produk nonfarmasi.

Kemungkinan kontaminasi produk oleh radionuklida dari sumber radiasi harus

24. Key parameters controlled by the operator are the characteristics of the beam and the conveyor speed.

Dose Mapping

25. For the dose mapping procedure, dosimeters should be placed between layers of homogeneous absorber sheets making up a dummy product, or between layers of representative products of uniform density, such that at least ten measurements can be made within the maximum range of the electrons. Reference should also be made to Sections 18 to 21.

26. Irradiator parameters should be kept constant, monitored and recorded during dose mapping. The records, together with the dosimetry results and all other records generated, should be retained.

Re-commissioning

27. Commissioning should be repeated if there is a change to the process or the irradiator which could affect the dose distribution to the irradiation container (e.g. change of source pencils). The extent to recommissioning depends on the extent of the change in the irradiator or the load that has taken place. If in doubt, recommission.

PREMISES

28. Premises should be designed and operated to segregate irradiated from nonirradiated containers to avoid their crosscontamination.

Where materials are handled within closed irradiation containers, it may not be necessary to segregate pharmaceutical from nonpharmaceutical materials, provided there is no risk of the former being contaminated by the latter.

Any possibility of contamination of the products by radionuclide from the source

dihilangkan.

must be excluded.

PEMROSESAN

29. Wadah iradiasi hendaklah diisi sesuai dengan pola muatan yang ditetapkan pada saat validasi.

30. Selama pemrosesan, dosis radiasi pada wadah iradiasi hendaklah dipantau menggunakan prosedur dosimetri yang tervalidasi. Hubungan antara dosis ini dengan dosis yang diserap oleh produk di dalam wadah harus sudah ditetapkan selama proses validasi dan *commissioning* fasilitas.

31. Indikator radiasi hendaklah digunakan sebagai alat bantu untuk membedakan wadah yang diiradiasi dari wadah yang belum diiradiasi. Indikator radiasi tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya alat untuk membedakan atau petunjuk proses yang memuaskan.

32. Proses radiasi untuk wadah yang dimuati oleh campuran produk di dalam sel iradiasi hendaklah hanya dilakukan jika diketahui dari percobaan saat *commissioning* atau bukti lain bahwa dosis radiasi yang diterima oleh masing-masing wadah tetap berada dalam limit yang ditetapkan.

33. Jika dosis radiasi yang dibutuhkan diberikan dengan lebih dari satu pemaparan atau lebih dari satu kali melewati fasilitas iradiasi, hendaklah itu dilakukan atas persetujuan pemegang Izin Edar dan dilakukan dalam periode waktu yang telah ditentukan. Interupsi tak terencana selama proses iradiasi yang terjadi lebih dari periode waktu yang telah disetujui hendaklah diinformasikan kepada pemegang Izin Edar.

34. Produk yang belum diiradiasi harus dipisahkan dari produk yang telah diiradiasi. Metode untuk melakukan hal ini mencakup penggunaan indikator radiasi (Butir 31) dan desain bangunan-fasilitas yang tepat (Butir 28).

PROCESSING

29. Irradiation containers should be packed in accordance with the specified loading pattern(s) established during validation.

30. During the process, the radiation dose to the irradiation containers should be monitored using validated dosimetry procedures. The relationship between this dose and the dose absorbed by the product inside the container must have been established during process validation and plant commissioning.

31. Radiation indicators should be used as an aid to differentiating irradiated from nonirradiated containers. They should not be used as the sole means of differentiation or as an indication of satisfactory processing.

32. Processing of mixed loads of containers within the irradiation cell should only be done when it is known from commissioning trials or other evidence that the radiation dose received by individual containers remains within the limits specified.

33. When the required radiation dose is by design given during more than one exposure or passage through the plant, this should be with the agreement of the holder of the Marketing Authorisation and occur within a predetermined time period. Unplanned interruptions during irradiation should be notified to the holder of the Marketing Authorisation if this extends the irradiation process beyond a previously agreed period.

34. Nonirradiated products must be segregated from irradiated products at all times. Methods or doing this include the use of radiation indicators (Section 31) and appropriate design of premises (Section 28).

Iradiator Gamma

35. Untuk proses dengan mode kontinu, hendaklah dosimeter diletakkan sedemikian rupa sehingga tiap saat setidaknya dua dosimeter terpapar.

36. Untuk proses dengan mode bets, setidaknya dua dosimeter hendaklah dipaparkan pada posisi dosis minimum.

37. Untuk proses mode kontinu, hendaklah ada indikasi positif mengenai posisi yang benar dari sumber serta *interlock* antara posisi sumber dan pergerakan ban berjalan. Kecepatan ban berjalan hendaklah dipantau terus-menerus dan dicatat.

38. Untuk proses mode bets, pergerakan sumber dan waktu pemaparan untuk tiap bets hendaklah dipantau dan dicatat.

39. Pemberian suatu dosis yang dikehendaki, pengaturan waktu atau kecepatan ban berjalan membutuhkan penyesuaian terkait dengan peluruhan dan penambahan sumber radiasi. Periode validitas dari pengaturan atau kecepatan hendaklah dicatat dan dipatuhi.

Gamma irradiators

35. For continuous processing modes, dosimeters should be placed so that at least two are exposed in the irradiation at all times.

36. For batch modes, at least two dosimeters should be exposed in positions related to the minimum dose position.

37. For continuous process modes, there should be a positive indication of the correct position of the source and an interlock between source position and conveyor movement. Conveyor speed should be monitored continuously and recorded.

38. For batch process modes source movement and exposure times for each batch should be monitored and recorded.

39. For a given desired dose, the timer setting or conveyor speed requires adjustment for source decay and source additions. The period of validity of the setting or speed should be recorded and adhered to.

Iradiator Berkas Elektron

40. Hendaklah diletakkan satu dosimeter pada tiap wadah.

41. Hendaklah ada pencatatan yang terus-menerus terhadap arus berkas rata-rata, energi elektron, lebar area pemindaian dan kecepatan ban berjalan. Variabel ini, kecuali kecepatan ban berjalan, perlu dikendalikan dalam batas yang telah ditentukan selama *commissioning* karena variabel tersebut bersifat responsif terhadap perubahan yang cepat.

Electron Beam Irradiators

40. A dosimeter should be placed on every container.

41. There should be continuous recording of average beam current, electron energy, scanwidth and conveyor speed. These variables, other than conveyor speed, need to be controlled within the defined limits established during commissioning since they are liable to instantaneous change.

DOKUMENTASI

42. Hendaklah dilakukan rekonsiliasi terhadap jumlah wadah yang diterima, diiradiasi dan dikirimkan beserta dokumen terkait. Tiap perbedaan

DOCUMENTATION

42. The numbers of containers received, irradiated and dispatched should be reconciled with each other and with the associated documentation. Any

hendaklah dilaporkan dan dicari penyebabnya.

43. Operator fasilitas iradiasi hendaklah menyatakan secara tertulis rentang dosis yang diterima oleh tiap wadah yang diiradiasi dalam suatu bets atau pengiriman.

44. Catatan proses dan pengawasan untuk tiap bets iradiasi hendaklah diperiksa dan ditandatangani oleh personel yang berwenang dan catatan ini disimpan. Metode dan tempat penyimpanan hendaklah disetujui oleh operator fasilitas iradiasi dan pemegang Izin Edar.

45. Dokumen yang terkait dengan validasi dan *commissioning* fasilitas hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa atau setidaknya lima tahun setelah produk terakhir diluluskan, mana yang lebih panjang.

PEMANTAUAN MIKROBIOLOGI

46. Pemantauan mikrobiologi merupakan tanggung jawab industri farmasi. Pemantauan ini meliputi pemantauan lingkungan tempat produk tersebut dibuat dan pemantauan prairadiasi sesuai dengan yang tercantum di dalam Izin Edar.

discrepancy should be reported and resolved.

43. The irradiation plant operator should certify in writing the range of doses received by each irradiated container within a batch or delivery.

44. Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place or retention should be agreed between the plant operator and the holder of the Marketing Authorisation.

45. The documentation associated with the validation and commissioning of the plant should be retained for one year after the expiry date or at least five years after the release of the last product processed by the plant, whichever is the longer.

MICROBIOLOGICAL MONITORING

46. Microbiological monitoring is the responsibility of the pharmaceutical manufacturer. It may include environmental monitoring where product is manufactured and preirradiation monitoring of the product as specified in the Marketing Authorization.

ANEKS 11

SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL

PRINSIP

1. Sampel disimpan untuk dua tujuan; pertama menyediakan sampel untuk pengujian dan kedua meyediakan spesimen produk jadi. Karena itu sampel dibagi menjadi dua kategori:

   Sampel pembanding: sampel suatu bets dari bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan pengujian apabila ada kebutuhan, selama masa edar dari bets terkait. Bila stabilitasnya memungkinan, sampel pembanding dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali pabrik hendaklah disimpan.

   Sampel pertinggal: sampel produk jadi dalam kemasan lengkap dari suatu bets disimpan untuk tujuan identifikasi sebagai contoh, tampilan, kemasan, label, brosur, nomor bets, tanggal daluwarsa, apabila dibutuhkan selama masa edar bets terkait. Pengecualian dapat diberikan bila persyaratan di atas dapat dipenuhi tanpa penyimpanan sampel duplikat misal pada jumlah kecil bets 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.

ANNEX 11

REFERENCE AND RETENTION SAMPLE

PRINCIPLE

1. Samples are retained to fulfill two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:

   Reference sample: a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates that are transported outside of the manufacturer's control should be kept.

   Retention sample: a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes, for example, presentation, packaging, labelling, leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products.

   For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.

2. Seperti dijelaskan pada Butir 7 dan 8, perlu bagi industri farmasi, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi. Industri farmasi juga perlu menyimpan sampel pembanding dari bets bahan awal (dengan pengecualian tertentu - lihat Butir 9 di bawah) dan/atau produk antara. Tiap lokasi pengemasan hendaklah menyimpan sampel pembanding dari tiap bets 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 bets produk jadi maupun bahan awal yang dapat dievaluasi pada saat misal ada keluhan terhadap mutu produk, keraguan terhadap pemenuhan persyaratan Izin Edar, pelabelan/ kemasan atau laporan farmakovigilans.

4. Catatan ketertelusuran sampel perlu disimpan dan tersedia untuk dievaluasi oleh Badan POM.

UMUM

5. Aneks ini memberi pedoman cara pengambilan dan penanganan sampel 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.

7. Pedoman untuk pengambilan sampel pertinggal untuk obat yang diimpor atau didistribusikan secara paralel juga tercakup dalam Aneks ini.

2. It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under Section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see Section 9 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.

3. The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the Marketing Authorization, a labeling/packaging query or a pharmacovigilance report.

4. Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by Badan POM.

GENERAL

5. This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (“the GMP Guide”) gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.

6. Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 6 Manufacture of Investigational Medicinal Products.

7. This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported/distributed medicinal products.

DURASI PENYIMPANAN

8. Sampel pembanding dan sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi hendaklah disimpan sekurangnya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Sampel pembanding hendaklah dikemas dalam kemasan primer atau dalam kemasan yang terbuat dari bahan yang sama dengan kemasan primer dalam mana obat dipasarkan.

9. Kecuali masa penyimpanan lebih lama dipersyaratkan oleh hukum, sampel bahan awal (kecuali pelarut, gas atau air yang dipakai dalam proses produksi) hendaklah disimpan paling tidak dua tahun setelah produk diluluskan. Lama penyimpanan dapat diperpendek bila stabilitas dari bahan, seperti yang disebutkan pada spesifikasi terkait, lebih pendek. Bahan pengemas hendaklah disimpan selama masa edar dari produk jadi terkait.

JUMLAH SAMPEL PERTINGGAL DAN SAMPEL PEMBANDING

10. Jumlah sampel pembanding hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada bets sesuai dengan dokumen Izin Edar yang telah dievaluasi dan disetujui oleh Badan POM. Bila perlu dilakukan pengujian, produk dalam kemasan yang utuh hendaklah dipakai. Usulan pengecualian dari hal di atas hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.

11. Bila dapat diterapkan, persyaratan mengenai jumlah sampel pembanding, dan bila diperlukan sampel pertinggal sesuai Pedoman CPOB hendaklah dipatuhi.

12. Sampel pembanding hendaklah mewakili baik bets bahan awal, produk antara maupun bets produk jadi darimana sampel diambil. Sampel lain dapat juga diambil dari bagian proses paling kritis

DURATION OF STORAGE

8. Thereference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed.

9. Unless a longer period is required under the law, samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) should be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.

SIZE OF RETENTION AND REFERENCE SAMPLES

10. The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorizationfile which has been assessed and approved by Badan POM. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with Badan POM.

11. Where applicable, Guidelines on GMP relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples should be followed.

12. Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the

(misal bagian awal atau akhir proses). Bila satu bets dikemas dalam dua atau lebih kegiatan pengemasan yang berbeda, hendaklah diambil minimal satu sampel pertinggal dari tiap kegiatan pengemasan. Usulan untuk pengecualian hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.

most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the Badan POM.

13. Hendaklah dipastikan bahwa semua bahan dan peralatan untuk melakukan analisis tersedia, atau mudah diperoleh sampai dengan satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa dari bets terakhir yang dibuat, untuk melakukan pengujian sesuai spesifikasi.

13. It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.

KONDISI PENYIMPANAN

STORAGE CONDITION

14. Kondisi penyimpanan hendaklah sesuai dengan yang tercantum pada Izin Edar.

14. Storage conditions should be in accordance with the Marketing Authorisation.

KONTRAK TERTULIS

WRITTEN AGREEMENT

15. Bila pemegang Izin Edar berbeda dari industri farmasi yang bertanggung jawab untuk pelulusan, tanggung jawab penyimpanan sampel pembanding/ sampel pertinggal hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis antara dua pihak sesuai Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Hal ini berlaku juga bila pembuatan dan pelulusan bets dilakukan di lokasi berbeda, maka tanggung jawab menyeluruh dari bets dan pengaturan penanggung jawab untuk mengambil dan menyimpan sampel hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.

15. Where the Marketing Authorization holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 11 Outsourced Activities. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.

16. Kepala Bagian Pemastian Mutu yang menyetujui bets untuk dijual hendaklah memastikan bahwa sampel pembanding dan sampel pertinggal terkait dapat diakses dalam waktu cepat. Bila diperlukan, pengaturan untuk mengambil sampel terkait hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.

16. The head of Quality Assurance who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.

17. Bila tahapan pembuatan produk jadi dilakukan di lebih dari satu lokasi, kontrak tertulis merupakan faktor penting dalam pengendalian pengambilan dan lokasi penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal.

17. Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.

SAMPEL PEMBANDING - UMUM

18. Sampel pembanding digunakan untuk analisis, oleh karena itu hendaklah selalu tersedia untuk laboratorium yang mempunyai metodologi yang telah divalidasi. Lokasi penyimpanan sampel bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk jadi adalah pabrik pembuat produk jadi tersebut. Demikian juga lokasi penyimpanan sampel produk jadi adalah tempat orisinal pembuatnya.

REFERENCE SAMPLE - GENERAL POINTS

18. Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials and packaging materials used for medicinal products, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products, this is the original site of manufacture.

SAMPEL PERTINGGAL - UMUM

19. Sampel pertinggal hendaklah mewakili suatu bets produk jadi seperti yang diedarkan dan mungkin diperlukan untuk pengujian dengan tujuan pembuktian pemenuhan atribut nonteknis dari Izin Edar atau persyaratan lain. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi di mana kepala bagian Pemastian Mutu meluluskan produk jadi.

20. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi pabrik pembuat produk jadi untuk mempermudah Badan POM mengakses sampel.

21. Bila produksi/impor/pengemasan/ pengujian/pelulusan bets obat melibatkan lebih dari satu pabrik pembuat, tanggung jawab penyimpanan sampel pertinggal hendaklah ditetapkan dalam kontrak tertulis dari semua pihak terkait.

RETENTION SAMPLE - GENERAL POINTS

19. A retention sample should represent a batch of finished products as distributed and may need to be examined in order to confirm nontechnical attributes for compliance with the Marketing Authorization or national legislation. The retention samples should preferably be stored at the site where the head of Quality Assurance certifying the finished product batch is located.

20. Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by Badan POM.

21. Where more than one manufacturing site is involved in the manufacture/ importation/packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL UNTUK PRODUK IMPOR

22. Bila kemasan sekunder tidak dibuka, hanya bahan pengemas yang dipakai perlu disimpan karena risiko kecampurbauran tidak ada atau kecil.

23. Bila kemasan sekunder dibuka, misal untuk mengganti dus atau brosur, hendaklah diambil satu sampel pertinggal tiap proses pengemasan, karena ada risiko kecampurbauran selama proses pengemasan. Sangat penting untuk dapat mengetahui dengan cepat siapa yang bertanggung jawab bila terjadi kecampur-bauran (pabrik pembuat atau pabrik pengemas ulang) karena ini akan memengaruhi luas penarikan obat.

REFERENCE AND RETENTION SAMPLES FOR IMPORTED PRODUCTS

22. Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix-up.

23. Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a mix-up (original manufacturer or repacker), as it would affect the extent of any resulting recall.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI FARMASI DITUTUP

24. Bila industri farmasi ditutup dan Izin Edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak bets obat yang belum kedaluwarsa yang diproduksi oleh industri farmasi terkait dan masih beredar. Agar bets tersebut tetap berada di pasar, industri farmasi tersebut hendaklah mempersiapkan secara rinci untuk melakukan transfer sampel pembanding dan sampel pertinggal (dan dokumen CPOB lain yang relevan) ke lokasi penyimpanan yang ditunjuk. Industri tersebut hendaklah dapat meyakinkan Badan POM bahwa penyimpanan memadai dan, apabila diperlukan, sampel dapat diakses dan dianalisis.

25. Bila industri tersebut tidak mampu melakukan pengaturan yang diperlukan, maka ini dapat didelegasikan kepada industri lain. Pemegang Izin Edar bertanggung jawab terhadap pendelegasian dan pemberian semua informasi yang diperlukan kepada Badan POM. Di samping itu, sehubungan dengan kelaikan pengaturan yang

REFERENCE AND RETENTION SAMPLES IN THE CASE OF CLOSEDOWN OF A MANUFACTURER

24. Where a manufacturer closes down and the Manufacturing Authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy Badan POM that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.

25. If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to Badan POM. In addition, the Marketing Authorisation holder should, in relation to the suitability

diusulkan untuk penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal, pemegang Izin Edar hendaklah juga melakukan konsultasi dengan otoritas pengawas obat tiap negara di mana bets yang belum kedaluwarsa dipasarkan.

of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the regulatory authority of each country in which any unexpired batch has been placed on the market.

ANEKS 12

UJI PELULUSAN *REAL TIME* DAN PELULUSAN PARAMETRIS

PRINSIP

Produk obat harus sesuai dengan spesifikasi yang telah disetujui dan memenuhi persyaratan CPOB, yang umumnya dapat diluluskan ke pasaran melalui serangkaian uji terhadap bahan aktif dan/atau produk jadi sebagaimana ditetapkan dalam izin edar maupun izin uji klinik. Pada kondisi tertentu, bila diizinkan oleh Badan POM, berdasarkan informasi produk dan pemahaman proses, informasi yang dikumpulkan selama proses produksi dapat digunakan untuk pelulusan bets selain pengujian terhadap produk akhir. Aktivitas terpisah lainnya yang dibutuhkan untuk jenis pelulusan bets semacam ini hendaklah diintegrasikan pula terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

RUANG LINGKUP

Aneks ini ditujukan untuk mengakomodasi persyaratan dalam penerapan Uji Pelulusan *Real Time* (UPRT) dan pelulusan parametris, dengan pengendalian parameter kritis dan atribut material yang relevan diizinkan sebagai alternatif pengujian akhir yang rutin dilakukan untuk bahan aktif dan/atau produk jadi. Tujuan spesifik pedoman ini adalah untuk mencakup aplikasi UPRT pada tahapan apa saja dalam sebuah proses produksi baik untuk produk jadi maupun bahan aktif, termasuk bahan antara. Otorisasi untuk pelulusan parametris hendaklah diberikan, ditolak atau dibatalkan bersama oleh semua pihak yang bertanggung jawab untuk mengkaji produk bersama dengan Pemastian Mutu.

ANNEX 12

REAL TIME RELEASE TESTING AND PARAMETRIC RELEASE

PRINCIPLE

Medicinal products must comply with their approved specifications and subject to compliance with GMP, can normally be released to market by performing a complete set of tests on active substances and/or finished products as defined in the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation. In specific circumstances, where authorised, based on product knowledge and process understanding, information collected during the manufacturing process can be used instead of end-product testing for batch release. Any separate activities required for this form of batch release should be integrated into the Pharmaceutical Quality System (PQS).

SCOPE

This Annex is intended to outline the requirements for application of Real Time Release Testing (RTRT) and parametric release, where the control of critical parameters and relevant material attributes are authorised as an alternative to routine end-product testing of active substances and/or finished products. A specific aim of this guideline is to incorporate the application of RTRT to any stage in the manufacturing process and to any type of finished products or active substances, including their intermediates. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the Quality Assurance.

UJI PELULUSAN *REAL TIME*

1. Dalam UPRT, kombinasi dari pengendalian dan pemantauan selama-proses, apabila disetujui, dapat menjadi alternatif uji produk akhir sebagai bagian dari keputusan untuk meluluskan bets. Interaksi dengan Badan POM sebelum dan selama proses evaluasi merupakan persyaratan hingga diperoleh persetujuan. Tingkat interaksi akan bergantung pada level kompleksitas prosedur pengendalian UPRT yang diaplikasikan pada fasilitas pabrik.

2. Saat merancang strategi UPRT, kriteria minimum yang diharapkan dapat dipenuhi:
   a) Pengukuran *real time* dan pengendalian terhadap seluruh atribut material selama-proses dan parameter proses yang relevan hendaklah menjadi perkiraan yang akurat terhadap atribut produk jadi yang terkait.
   b) Kombinasi valid tentang relevansi pengkajian atribut material dan kontrol proses untuk menggantikan atribut uji produk jadi hendaklah ditetapkan berlandaskan bukti ilmiah mengacu pada pemahaman material, produk dan proses.
   c) Gabungan proses pengukuran (parameter proses dan atribut material) dan data pengujian lain yang diperoleh selama proses produksi hendaklah memberikan dasar yang tangguh untuk UPRT dan keputusan pelulusan bets.

3. Strategi UPRT hendaklah diintegrasikan dan dikendalikan melalui kerangka Sistem Mutu Industri Farmasi. Hal ini hendaklah minimal mencakup referensi informasi sebagai berikut:
   a) manajemen risiko mutu, termasuk kajian risiko terhadap seluruh proses yang terkait, dengan mengacu pada prinsip yang dijabarkan dalam Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu;
   b) program pengendalian perubahan;
   c) strategi pengendalian;

REAL TIME RELEASE TESTING

1. Under RTRT, a combination of in-process monitoring and controls may provide, when authorised, a substitute for end-product testing as part of the batch release decision. Interaction with Badan POM prior and during the assessment process preceding Badan POM's approval is required. The level of interaction will depend on the level of complexity of the RTRT control procedure applied on site.

2. When designing the RTRT strategy, the following minimum criteria are expected to be established and met:
   a) Real time measurement and control of relevant in-process material attributes and process parameters should be accurate predictors of the corresponding finished product attributes.
   b) The valid combination of relevant assessed material attributes and process controls to replace finished product attributes should be established with scientific evidence based on material, product and process knowledge.
   c) The combined process measurements (process parameters and material attributes) and any other test data generated during the manufacturing process should provide a robust foundation for RTRT and the batch release decision.

3. A RTRT strategy should be integrated and controlled through the PQS. This should include or reference information at least of the following:
   a) quality risk management, including a full process related risk assessment, in accordance with the principles described in the Annex 13 Quality Risk Management;
   b) change control program;
   c) control strategy;

d) program pelatihan personel yang spesifik;
e) kebijakan kualifikasi dan validasi;
f) sistem pengendalian penyimpangan/ TKTP;
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, hendaklah dievaluasi risikonya terhadap mutu produk dan dampak terhadap reprodusibilitas proses produksi. Setiap perubahan hendaklah dijustifikasi mengacu pada prinsip manajemen risiko mutu dan didokumentasikan. Setelah implementasi perubahan, hendaklah dilakukan evaluasi untuk menunjukkan tidak terjadi dampak yang tidak diinginkan atau berpotensi merusak mutu produk.

5. Strategi pengendalian hendaklah dirancang tidak hanya untuk memantau proses, namun juga untuk menjaga *state of control* dan memastikan bahwa produk dengan persyaratan mutu yang ditetapkan dapat diproduksi secara konsisten. Strategi pengendalian hendaklah menjabarkan dan menjustifikasi pengendalian selama-proses yang ditetapkan, atribut material, produk dan pemahaman parameter proses. Strategi pengendalian adalah dinamis dan mungkin dapat berubah sepanjang siklus hidup produk yang membutuhkan penggunaan manajemen risiko mutu baik pendekatan maupun pemahaman pengetahuannya. Strategi pengendalian hendaklah juga

d) specific personnel training program;
e) qualification and validation policy;
f) deviation/CAPA system;
g) contingency procedure in case of a process sensor/equipment failure; and
h) periodic review/assessment program to measure the effectiveness of the RTRT plan for continued assurance of product quality.

4. In accordance with the principles described in the Chapter 1 Pharmaceutical Quality System and Chapter 12 Qualification and Validation, the change control program is an important part of the real time release testing approach. Any change that could potentially impact product manufacturing and testing, or the validated status of facilities, systems, equipment, analytical methods or processes, should be assessed for risk to product quality and impact on reproducibility of the manufacturing process. Any change should be justified by the sound application of quality risk management principles, and fully documented. After change implementation, an evaluation should be undertaken to demonstrate that there are no unintended or deleterious impact on product quality.

5. A control strategy should be designed not only to monitor the process, but also to maintain a state of control and ensure that a product of the required quality will be consistently produced. The control strategy should describe and justify the selected in-process controls, material attributes and process parameters which require to be routinely monitored and should be based on product, formulation and process understanding. The control strategy is dynamic and may change throughout the lifecycle of the product requiring the use of a quality risk management approach and of knowledge management. The control strategy should also describe the sampling plan and acceptance/rejection criteria.

menjelaskan rencana pengambilan sampel dan kriteria penerimaan/ penolakan.

6. Personel hendaklah mendapatkan pelatihan spesifik terkait teknologi, prinsip dan prosedur UPRT. Personel kunci hendaklah memiliki pengalaman, pengetahuan dan pemahaman terhadap produk dan proses yang memadai. Implementasi UPRT yang berhasil membutuhkan masukan dari lintas fungsi/ tim multidisipliner dengan pengalaman terkait topik spesifik, misal teknik, analisis, *chemometric modelling* atau statistik.

6. Personnel should be given specific training on RTRT technologies, principles and procedures. Key personnel should demonstrate adequate experience, product and process knowledge and understanding.Successful implementation of RTRT requires input from a cross-functional/multi-disciplinary team with relevant experience on specific topics, such as engineering, analytics, chemometric modeling or statistics.

7. Bagian penting dari strategi UPRT adalah kebijakan kualifikasi dan validasi, dengan referensi tertentu mengacu pada metode analisis termutakhir. Perhatian khusus hendaklah difokuskan pada kualifikasi, validasi dan manajemen metode analisis *in-line* dan *on-line*, melalui penempatan *sampling probe* di dalam peralatan produksi.

7. Important parts of the RTRT strategy are validation and qualification policy, with particular reference to advanced analytical methods. Particular attention should be focused on the qualification, validation and management of in-line and on-line analytical methods, where the sampling probe is placed within the manufacturing equipment.

8. Penyimpangan atau kegagalan proses hendaklah diinvestigasi secara mendalam dan tren negatif yang mengindikasikan perubahan *state of control* hendaklah ditindaklanjuti dengan tepat.

8. Any deviation or process failure should be thoroughly investigated and any adverse trending indicating a change in the state of control should be followed up appropriately.

9. Pembelajaran berkesinambungan melalui pengumpulan dan analisis data terhadap siklus hidup produk merupakan hal yang penting dan hendaklah menjadi bagian dari Sistem Mutu Industri Farmasi. Observasi mungkin dapat dilakukan menggunakan teknologi mutakhir terhadap tren data tertentu yang merupakan bagian esensial dan melekat dari proses yang saat ini diterima. Industri farmasi hendaklah mengevaluasi data secara saintifik, bila layak untuk dikonsultasikan ke Badan POM, untuk menetapkan bilamana tren tertentu menunjukkan peluang peningkatan dan/atau konsistensi mutu.

9. Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important and should be part of the PQS. With advances in technology, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should scientifically evaluate the data, in consultation if appropriate, with Badan POM, to determine how or if such trends indicate opportunities to improve quality and/or consistency.

10. Apabila UPRT disetujui, pendekatan ini hendaklah secara rutin digunakan untuk pelulusan bets. Pada kejadian dengan

10. When RTRT has been approved, this approach should be routinely used for batch release. In the event that the

kegagalan hasil UPRT atau tren menunjukkan kegagalan, pendekatan UPRT tidak bisa digantikan dengan pengujian produk akhir. Tiap kegagalan hendaklah diinvestigasi secara mendalam dan hasil investigasi dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan untuk meluluskan bets, dan hendaklah memenuhi persyaratan izin edar dan CPOB. Tren kegagalan hendaklah ditindaklanjuti dengan memadai.

11. Atribut (misal keseragaman kandungan) yang tidak secara langsung dikontrol melalui UPRT yang disetujui hendaklah tetap tercantum dalam Sertifikat Analisis untuk setiap bets. Metode resmi untuk pengujian akhir produk hendaklah tetap tercantum dan hasilnya tertulis sebagai "Memenuhi Syarat Bila Diuji" dengan catatan "Dikontrol melalui UPRT yang Disetujui".

results from RTRT fail or are trending toward failure, a RTRT approach may not be substituted by end-product testing. Any failure should be thoroughly investigated and considered in the batch release decision depending on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorisation and GMP requirements. Trends should be followed up appropriately.

11. Attributes (e.g. uniformity of content) that are indirectly controlled by approved RTRT should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for testing the end-product should be mentioned and the results given as "Complies if tested" with a footnote: "Controlled by approved Real Time Release Testing".

PELULUSAN PARAMETRIS

12. Aneks ini merupakan pedoman untuk pelulusan parametris yang didefinisikan sebagai pelulusan suatu bets produk yang disterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap parameter pengendalian proses kritis dibandingkan persyaratan uji akhir produk untuk sterilitas. Eliminasi uji sterilitas hanya berlaku bila dapat dibuktikan bahwa semua kondisi proses sterilisasi tervalidasi yang ditetapkan sebelumnya telah dicapai.

13. Kemampuan uji sterilitas produk jadi terbatas untuk mendeteksi kontaminasi, mengingat hanya menggunakan sebagian kecil sampel untuk seluruh ukuran bets. Selain itu, media kultur mungkin hanya menstimulasi pertumbuhan beberapa mikroorganisme. Maka, uji sterilitas produk jadi hanya mampu mendeteksi kegagalan mayor dalam sistem pemastian sterilitas (misal, kesalahan yang menyebabkan kontaminasi sejumlah besar unit produk dan/atau kontaminasi oleh mikroorganisme spesifik yang

PARAMETRIC RELEASE

12. This Annex provides guidance on parametric release which is defined as the release of a batch of terminally sterilised product based on a review of critical process control parameters rather than requiring an end-product testing for sterility. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.

13. An end-product test for sterility is limited in its ability to detect contamination as it utilises only a small number of samples in relation to the overall batch size, and secondly, culture media may only stimulate growth of some, but not all, microorganisms. Therefore, an end-product testing for sterility only provides an opportunity to detect major failures in the sterility assurance system (i.e. a failure that results in contamination of a large number of product units and/or that result in contamination by the specific microorganisms whose growth is

pertumbuhannya didukung oleh media yang dipakai). Sebaliknya, data yang dihasilkan dari pengawasan selama-proses (misal, pre-sterillisasi *bioburden* atau pemantauan lingkungan) dan dengan pemantauan terhadap parameter sterilisasi yang relevan dapat memberikan informasi yang lebih akurat untuk memastikan sterilitas produk.

supported by the prescribed media). In contrast, data derived from in-process controls (e.g. pre-sterilisation product bioburden or environmental monitoring) and by monitoring relevant sterilisation parameters can provide more accurate and relevant information to support sterility assurance of the product.

14. Pelulusan parametris dapat disahkan apabila data produksi yang menunjukkan kebenaran proses pengolahan bets sudah cukup memberikan kepastian bahwa proses yang didesain dan divalidasi untuk memastikan sterilitas produk telah dilaksanakan dalam pembuatan bets tersebut. Pemeriksaan rutin terhadap sterilisator, perubahan, penyimpangan, aktivitas pemeliharaan berkala yang rutin maupun tidak terencana hendaklah dicatat, dievaluasi dan disetujui sebelum produk diluluskan.

14. Parametric release can be authorised if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own, that the process designed and validated to ensure the sterility of the product, has been delivered to that batch. Routine checks of the steriliser, changes, deviations, unplanned and routine planned maintenance activities should be recorded, assessed and approved before releasing the products to the market.

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).

15. Parametric release can only be applied to products sterilised in their terminal container using either moist heat, dry heat or ionising radiation (dosimetric release).

16. Industri farmasi yang akan menerapkan pelulusan parametris hendaklah memiliki riwayat pemenuhan CPOB yang memuaskan dan program pemastian sterilitas yang andal dan menjamin kontrol proses serta pemahaman proses yang konsisten.

16. To utilise this approach, the manufacturer should have a history of acceptable GMP compliance and a robust sterility assurance program in place to demonstrate consistent process control and process understanding.

17. Program pemastian sterilitas hendaklah didokumentasikan dan minimal mencakup identifikasi dan pemantauan parameter proses kritis, pengembangan dan validasi siklus sterilisator, wadah/ kemasan, validasi integritas, kontrol *bioburden*, program pemantauan lingkungan, pemisahan produk, peralatan, desain fasilitas dan pelayanan, program kualifikasi, program kalibrasi dan pemeliharaan, program pengendalian perubahan, pelatihan personel dan pendekatan manajemen risiko mutu.

17. The sterility assurance program should be documented and include, at least, the identification and monitoring of the critical process parameters, steriliser cycle development and validation, container/packaging integrity validation, bioburden control, environmental monitoring program, product segregation plan, equipment, services and facility design and qualification program, maintenance and calibration program, change control program, personnel training, and incorporate a quality risk management approach.

18. Manajemen risiko merupakan persyaratan penting untuk pelulusan parametris dan hendaklah fokus pada mitigasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko kegagalan untuk mencapai dan menjaga sterilitas tiap unit pada tiap bets. Bila suatu produk atau proses baru dipertimbangkan untuk pelulusan parametris, maka kajian risiko hendaklah dilakukan selama pengembangan proses, termasuk evaluasi data produksi produk eksisting bila diperlukan. Bila produk atau proses eksisting dipertimbangkan, kajian risiko hendaklah mencakup evaluasi data historis yang berkaitan.

19. Dalam melakukan evaluasi pemenuhan persyaratan CPOB, hendaklah dipertimbangkan riwayat ketidaksterilan produk dan perbandingan hasil uji sterilitas dari produk terkait dengan produk lain yang diproduksi dengan sistem pemastian sterilitas yang sama.

20. Personel yang terlibat dalam pelulusan parametris hendaklah memiliki pengalaman dalam bidang berikut: mikrobiologi, pemastian sterilitas, teknik, produksi dan sterilisasi. Kualifikasi, pengalaman, kompetensi dan pelatihan seluruh personel yang terlibat dalam pelulusan parametris hendaklah didokumentasikan.

21. Segala perubahan yang dapat berdampak pada pemastian sterilitas hendaklah dicatat dalam sistem pengendalian perubahan dan dikaji oleh personel yang sesuai, terkualifikasi dan berpengalaman dalam pemastian sterilitas, serta hendaklah disetujui oleh Pemastian Mutu.

22. Program pemantauan *bioburden* sebelum sterilisasi untuk produk dan komponen hendaklah dilakukan untuk mendukung pelulusan parametris. *Bioburden* hendaklah dilakukan untuk setiap bets. Lokasi pengambilan sampel untuk unit terisi sebelum sterilisasi hendaklah

18. Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.

19. The history of non-sterility of products and of results of sterility tests carried out on the product in question together with products processed through the same or a similar sterility assurance system should be taken into consideration when evaluating GMP compliance.

20. Personnel involved in the parametric release process should have experience in the following areas: microbiology, sterility assurance, engineering, production and sterilisation. The qualifications, experience, competency and training of all personnel involved in parametric release should be documented.

21. Any proposed change which may impact on sterility assurance should be recorded in the change control system and reviewed by appropriate personnel who are qualified and experienced in sterility assurance and should be approved by Quality Assurance.

22. A pre-sterilisation bio-burden monitoring program for the product and components should be developed to support parametric release. The bioburden should be performed for each batch. The sampling locations of filled units before sterilization should be based on a worst-

berdasarkan skenario terburuk dan mewakili setiap bets. Apabila ada organisme yang ditemukan selama uji *bioburden* maka hendaklah diidentifikasi untuk konfirmasi bahwa organisme tersebut bukan pembentuk spora yang lebih resisten selama proses sterilisasi.

23. *Bioburden* produk hendaklah diminimalkan dengan desain proses dan lingkungan produksi yang memadai, antara lain:
    a) desain fasilitas dan peralatan yang baik dan memungkinkan pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang efektif;
    b) ketersediaan prosedur pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang rinci dan efektif;
    c) penggunaan filter retensi mikroba apabila memungkinkan;
    d) ketersediaan prosedur dan petunjuk operasional yang mendukung higiene personel dan pengendalian pakaian kerja yang memadai; dan
    e) spesifikasi mikrobiologis yang memadai untuk bahan baku, bahan antara dan bahan pembantu proses (misal, gas).

24. Untuk produk cair atau secara mikrobiologis tidak stabil, jeda waktu antara pelarutan bahan awal, filtrasi larutan produk dan sterilisasi hendaklah ditetapkan untuk meminimalkan berkembangnya *bioburden* dan peningkatan endotoksin (bila memungkinkan).

25. Tidak boleh terjadi kemungkinan tercampur produk yang sudah dengan yang belum disterilkan. Pemastian tersebut dapat dilakukan dengan pemisahan secara fisik atau sistem elektronis yang tervalidasi.

PROSES STERILISASI

26. Kualifikasi dan validasi merupakan aktivitas kritis untuk menjamin bahwa peralatan yang digunakan untuk sterilisasi dapat memenuhi parameter

case scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified to confirm that they are not spore forming which may be more resistant to the sterilising process.

23. Product bio-burden should be minimised by appropriate design of the manufacturing environment and the process by:
    a) good equipment and facility design to allow effective cleaning, disinfection and sanitisation;
    b) availability of detailed and effective procedures for cleaning, disinfection and sanitisation;
    c) use of microbial retentive filters where possible;
    d) availability of operating practices and procedures which promote personnel hygiene and enforce appropriate garment control;and
    e) appropriate microbiological specifications for raw materials, intermediates and process aids (e.g. gases).

24. For aqueous or otherwise microbiologically unstable products, the time lag between dissolving the starting materials, product fluid filtration, and sterilisation should be defined in order to minimise the development of bioburden and an increase in endotoxins (if applicable).

25. There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.

STERILISATION PROCESS

26. Qualification and validation are critical activities to assure that sterilisation equipment can consistently meet cycle operational parameters and that the

siklus operasional secara konsisten dan alat ukur untuk memverifikasi proses sterilisasi.

monitoring devices provide verification of the sterilisation process.

27. Rekualifikasi berkala peralatan dan revalidasi proses hendaklah direncanakan dan dijustifikasi sesuai dengan persyaratan yang tercantum pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril dan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.

27. Periodic requalification of equipment and revalidation of processes should be planned and justified in accordance with the requirements of the Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Product and Chapter 12 Qualification and Validation.

28. Pengukuran yang memadai terhadap parameter proses kritis selama sterilisasi merupakan persyaratan penting dalam program pelulusan parametris. Standar yang digunakan untuk peralatan guna proses pengukuran hendaklah ditetapkan dan kalibrasi hendaklah mengacu pada standar nasional atau internasional.

28. Appropriate measurement of critical process parameters during sterilisation is a critical requirement in a parametric release program. The standards used for process measuring devices should be specified and the calibration should be traceable to national or international standards.

29. Proses parameter kritis hendaklah tersedia, ditetapkan dan dilakukan reevaluasi berkala. Rentang pelaksanaan hendaklah dilakukan berdasarkan proses sterilisasi, kapabilitas proses, batas toleransi kalibrasi dan tingkat kekritisan parameter proses.

29. Critical process parameters should be established, defined and undergo periodic re-evaluation. The operating ranges should be developed based on sterilisation process, process capability, calibration tolerance limits and parameter criticality.

30. Pemantauan rutin alat sterilisasi hendaklah menunjukkan kondisi yang tervalidasi yang diperlukan untuk mencapai proses spesifik yang dibutuhkan pada setiap siklus. Proses kritis hendaklah dipantau spesifik selama fase sterilisasi.

30. Routine monitoring of the steriliser should demonstrate that the validated conditions necessary to achieve the specified process is achieved in each cycle. Critical processes should be specifically monitored during the sterilisation phase.

31. Catatan sterilisasi hendaklah mencakup seluruh parameter proses kritis. Catatan sterilisasi hendaklah diperiksa oleh minimal dua sistem independen untuk membuktikan pemenuhan spesifikasi proses sterilisasi. Sistem ini dapat terdiri dari dua orang atau suatu sistem komputer tervalidasi dan satu orang.

31. The sterilisation record should include all the critical process parameters. The sterilisation records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.

32. Seluruh perbaikan dan modifikasi yang telah disetujui teknisi yang berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan mikrobiologis hendaklah dikonfirmasi sebelum pelulusan setiap bets produk.

32. All repairs and modifications which have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist should be confirmed prior to release of each batch of product.

33. Jika pelulusan parametris telah disetujui oleh Badan POM, keputusan untuk pelulusan atau penolakan bets hendaklah 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.

33. Once parametric release has been approved by the Badan POM, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications and the review of critical process control data. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a finished product passing the test for sterility.

GLOSARIUM

Strategi pengendalian
Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk yang terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait bahan obat dan material produk obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Parameter Proses Kritis
Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga hendaklah dipantau atau dikendalikan untuk menjamin proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Atribut Mutu Kritis
Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang hendaklah memenuhi batas, rentang atau distribusi yang sesuai untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Pelulusan parametris
Salah satu bentuk dari uji pelulusan *real time*. Pelulusan parametris untuk produk yang dilakukan sterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap dokumentasi pemantauan proses (misalnya, suhu, tekanan, waktu sterilisasi akhir), dibandingkan hanya melakukan pengujian terhadap sejumlah sampel untuk atribut spesifik.

Uji pelulusan *real time*
Kapasitas untuk mengevaluasi dan memastikan mutu selama-proses dan/atau

GLOSSARY

Control strategy
A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.

Critical Process Parameters
A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.

Critical Quality Attributes
A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality.

Parametric release
One form of RTRT. Parametric release for terminally sterilised product is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal sterilisation) rather than the testing of a sample for a specific.

Real time release testing
The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on

poduk akhir berdasarkan data proses, yang secara spesifik mencakup gabungan valid dari atribut material yang diukur dan pengendalian proses.

State of Control
Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls.

State of Control
A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality.

ANEKS 13

MANAJEMEN RISIKO MUTU

PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP APLIKASI

Aneks ini mengacu pada *ICH Q9* pedoman Manajemen Risiko Mutu dan memberi pedoman mengenai pendekatan sistematis terhadap Manajemen Risiko Mutu serta kemudahan bagi pemenuhan CPOB dan persyaratan mutu lain. Ini mencakup prinsip yang digunakan dan beberapa pilihan proses, metode dan perangkat yang dapat digunakan pada saat menerapkan pendekatan Manajemen Risiko Mutu secara formal. Acuan lebih lanjut terkait penerapan Manajemen Risiko Mutu untuk menjamin mutu produk dapat mengacu pada *WHO guidelines on Quality Risk Management* atau pedoman internasional lain terkait.

PENDAHULUAN

1. Meskipun terdapat beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu di industri farmasi saat ini, namun terbatas dan tidak mewakili keseluruhan kontribusi yang dapat diberikan manajemen risiko.

   Selain itu, bahwa sistem mutu adalah penting telah diakui oleh industri farmasi dan terbukti bahwa Manajemen Risiko Mutu merupakan komponen yang berharga dalam suatu sistem mutu yang efektif.

2. Secara umum telah dipahami bahwa risiko adalah kombinasi probabilitas terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

   Namun demikian adalah sulit mencapai pemahaman bersama di antara berbagai pemangku kepentingan dalam

ANNEX 13

QUALITY RISK MANAGEMENT

FOREWORD AND SCOPE OF APPLICATION

This Annex corresponds to ICH Q9 guideline on Quality Risk Management. It provides guidance on a systematic approach to Quality Risk Management facilitating compliance with GMP and other quality requirements. It includes principles to be used and options for processes, methods and tools which may be used when applying a formal Quality Risk Management approach. Further reference on the implementation of Quality Risk Management to ensure the quality of the products may refer to the WHO guidelines on Quality Risk Management or other international guide.

INTRODUCTION

1. Although there are some examples of the use of Quality Risk Management in the pharmaceutical industry today, they are limited and do not represent the full contributions that risk management has to offer.

   In addition, the importance of quality systems has been recognized in the pharmaceutical industry and it is becoming evident that Quality Risk Management is a valuable component of an effective quality system.

2. It is commonly understood that risk is defined as the combination of the probability of occurrence of harm (to public health) and the severity of that harm.

   However, achieving a shared understanding of the application of risk management among diverse

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.

stakeholders is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place a different probability on each harm occurring and attribute different severities to each harm.

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.

In relation to medicinal products, although there are a variety of stakeholders, including patients and medical practitioners as well as government and industry, the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance.

3. Pada pembuatan dan penggunaan obat termasuk komponennya, mengandung risiko pada tingkat yang berbeda. Risiko terhadap mutu hanyalah salah satu komponen dari keseluruhan risiko.

3. The manufacturing and use of medicinal products, including its components, necessarily entail some degree of risk. The risk to its quality is just one component of the overall risk.

Penting untuk dipahami bahwa mutu produk hendaklah dipertahankan selama siklus hidup produk agar atribut penting bagi mutu produk tetap konsisten dengan atribut yang digunakan dalam uji klinis.

It is important to understand that product quality should be maintained throughout the product lifecycle such that the attributes that are important to the quality of the medicinal products remain consistent with those used in the clinical studies.

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.

An effective Quality Risk Management approach can further ensure the high quality of the medicinal products to the patient by providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development and manufacturing. Additionally, use of Quality Risk Management can improve the decision making if a quality problem arises.

Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi pengambilan keputusan yang lebih baik dengan informasi yang lebih lengkap. Hal tersebut dapat meningkatkan keyakinan Badan POM akan kemampuan perusahaan dalam menangani potensi risiko, sehingga dapat bermanfaat pada tingkat dan rentang pengawasan Badan POM.

Effective Quality Risk Management can facilitate better and more informed decisions, can provide Badan POM with greater assurance of a company’s ability to deal with potential risks and can beneficially affect the extent and level of direct Badan POM oversight.

4. Tujuan pedoman ini adalah memberikan metode pendekatan sistematis pada Manajemen Risiko Mutu dan berfungsi sebagai fondasi atau sumber dokumen yang independen dari dokumen *ICH Quality* yang lain, namun di lain pihak mendukung dokumen tersebut. Manajemen Risiko Mutu juga melengkapi *quality practices,* persyaratan, standar, dan pedoman mutu yang ada di lingkungan industri farmasi dan Badan POM. Pedoman ini secara spesifik memberikan prinsip dan beberapa perangkat Manajemen Risiko Mutu yang memungkinkan pengambilan keputusan yang efektif dan konsisten berdasarkan penilaian risiko, baik oleh Badan POM maupun industri, terkait mutu bahan aktif obat dan obat selama siklus-hidup produk.

   Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk membuat tuntutan baru di luar persyaratan yang berlaku.

4. The purpose of this guideline is to offer a systematic approach to Quality Risk Management. It serves as a foundation or resource document that is independent of, yet supports, other ICH Quality documents and complements existing quality practices, requirements, standards, and guidelines within the pharmaceutical industry and regulatory environment. It specifically provides guidance on the principles and some of the tools of Quality Risk Management that can enable more effective and consistent risk based decisions, both by the Badan POM and industry, regarding the quality of active pharmaceutical ingredients and medicinal products across the product lifecycle.

   It is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

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.

5. It is neither always appropriate nor always necessary to use a formal risk management process (using recognized tools and/ or internal procedures e.g. standard operating procedures). The use of informal risk management processes (using empirical tools and/ or internal procedures) can also be considered acceptable.

6. Penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat dapat memberi kemudahan namun tidak meniadakan kewajiban industri untuk memenuhi persyaratan sesuai peraturan yang ditetapkan dan tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara industri dan Badan POM.

6. Appropriate use of Quality Risk Management can facilitate but does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements and does not replace appropriate communications between industry and Badan POM.

RUANG LINGKUP

SCOPE

7. Pedoman ini menyediakan prinsip dan beberapa contoh perangkat untuk Manajemen Risiko Mutu yang dapat diterapkan pada berbagai aspek berbeda pada mutu obat.

7. This guideline provides principles and examples of tools for Quality Risk Management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality.

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).

These aspects include development, manufacturing, distribution, and the inspection and submission/ review processes throughout the lifecycle of active pharmaceutical ingredients, medicinal products, biological and biotechnological products (including the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials in medicinal products, biological and biotechnological products).

PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU

8. Dua prinsip utama dalam Manajemen Risiko Mutu adalah:
   - evaluasi risiko terhadap mutu hendaklah berdasarkan pengetahuan ilmiah dan dikaitkan dengan perlindungan pasien sebagai tujuan akhir; dan
   - tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi manajemen risiko mutu hendaklah setara dengan tingkat risiko.

PRINCIPLES OF QUALITY RISK MANAGEMENT

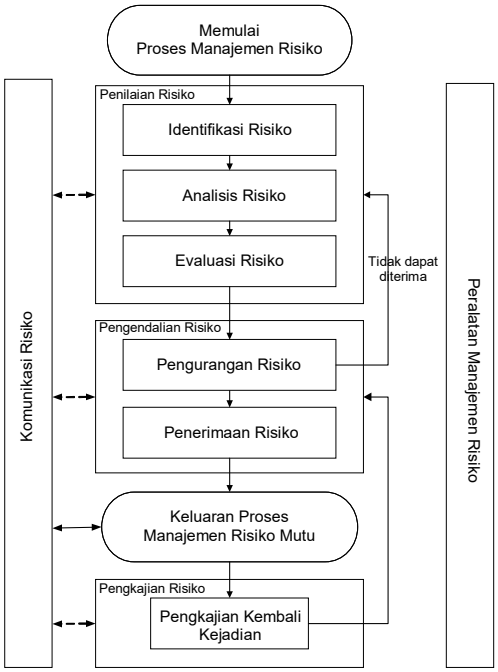
8. Two primary principles of Quality Risk Management are:
   - the evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient; and
   - the level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process should be commensurate with the level of risk.

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.

GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS

9. Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product across the product lifecycle. A model for Quality Risk Management is outlined in the diagram (Figure 1). Other models could be used. The emphasis on each component of the framework might differ from case to case but a robust process will incorporate consideration of all the elements at a level of detail that is commensurate with the specific risk.



Gambar 1

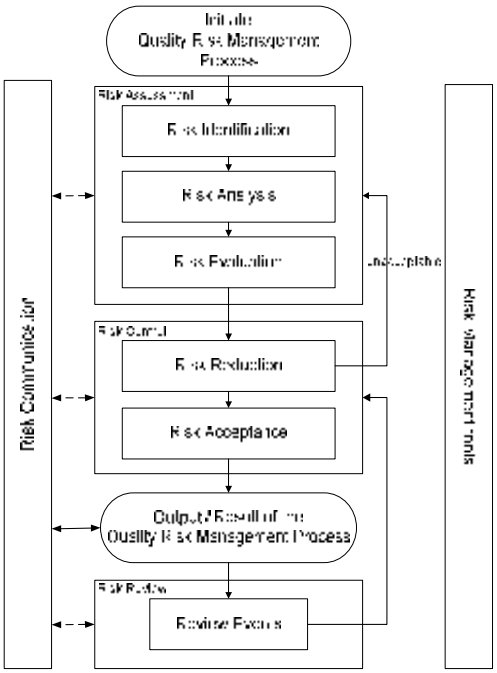


Figure 1

10. Simpul 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 lanjut, untuk menyesuaikan model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang keputusan tersebut. Catatan: "tidak dapat diterima" dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada perundang-undangan, peraturan, atau standar, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

10. Decision nodes are not shown in the diagram above because decisions can occur at any point in the process. These decisions might be to return to the previous step and seek further information, to adjust the risk models or even to terminate the risk management process based upon information that supports such a decision. Note: "unacceptable" in the flowchart does not only refer to statutory, legislative or regulatory requirements, but also to the need to revisit the risk assessment process.

Tanggung Jawab

11. Aktivitas Manajemen Risiko Mutu biasanya, tetapi tidak selalu, dilakukan oleh tim interdisipliner. Ketika tim dibentuk, hendaklah disertakan tenaga ahli dari bidang yang sesuai (misal unit mutu, pengembangan bisnis, teknik,

Responsibilities

11. Quality Risk Management activities are usually, but not always, undertaken by interdisciplinary teams. When teams are formed, they should include experts from the appropriate areas (e.g. quality unit, business development, engineering,

registrasi, produksi, penjualan dan pemasaran, bidang legal, statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses Manajemen Risiko Mutu.

12. Pengambil keputusan hendaklah:
    - bertanggung jawab untuk mengoordinasi Manajemen Risiko Mutu lintas fungsi dan departemen dalam organisasi mereka; dan
    - memastikan bahwa proses Manajemen Risiko Mutu telah ditetapkan, disosialisasikan dan ditinjau serta memiliki sumber daya yang memadai.

Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu

13. Manajemen Risiko Mutu hendaklah mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memfasilitasi dan memperbaiki pengambilan keputusan secara ilmiah terkait risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses Manajemen Risiko Mutu mencakup hal berikut:
    - tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko;
    - kumpulkan latar belakang informasi dan/ atau data potensi bahaya, kerusakan atau dampak pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko;
    - tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan;
    - tetapkan tenggang waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

Penilaian Risiko

14. Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan uraian jelas

regulatory affairs, production operations, sales and marketing, legal, statistics and clinical) in addition to individuals who are knowledgeable about the Quality Risk Management process.

12. Decision makers should:
    - take responsibility for coordinating Quality Risk Management across various functions and departments of their organization; and
    - assure that a Quality Risk Management process is defined, deployed and reviewed and that adequate resources are available.

Initiating a Quality Risk Management Process

13. Quality Risk Management should include systematic processes designed to coordinate, facilitate and improve science-based decision making with respect to risk. Possible steps used to initiate and plan a Quality Risk Management process might include the following:

    - define the problem and/or risk question, including pertinent assumptions identifying the potential for risk;
    - assemble background information and/ or data on the potential hazard, harm or human health impact relevant to the risk assessment;
    - identify a leader and necessary resources;
    - specify a timeline, deliverables and appropriate level of decision making for the risk management process.

Risk Assessment

14. Risk assessment consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards (as defined below). Quality risk assessments begin

penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan. Ketika risiko yang dimaksud telah ditetapkan dengan baik, perangkat manajemen risiko yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk menjelaskan risiko yang dipersoalkan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menetapkan risiko secara jelas pada penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:

1. Apa yang mungkin salah?
2. Seberapa besar probabilitas menjadi salah?
3. Apa konsekuensinya (tingkat keparahan)?

with a well-defined problem description or risk question. When the risk in question is well defined, an appropriate risk management tool and the types of information needed to address the risk question will be more readily identifiable. As an aid to clearly defining the risk(s) for risk assessment purposes, three fundamental questions are often helpful:

1. What might go wrong?
2. What is the likelihood (probability) it will go wrong?
3. What are the consequences (severity)?

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.

15. **Risk identification** is a systematic use of information to identify hazards referring to the risk question or problem description. Information can include historical data, theoretical analysis, informed opinions, and the concerns of stakeholders. Risk identification addresses the question “What might go wrong?”, including identifying the possible consequences. This provides the basis for further steps in the Quality Risk Management process.

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.

16. **Risk analysis** is the estimation of the risk associated with the identified hazards. It is the qualitative or quantitative process of linking the likelihood of occurrence and severity of harms. In some risk management tools, the ability to detect the harm (detectability) also factors in the estimation of risk.

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.

17. **Risk evaluation** compares the identified and analyzed risk against given risk criteria. Risk evaluations consider the strength of evidence for all three of the fundamental questions.

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

18. In doing an effective risk assessment, the robustness of the data set is important because it determines the quality of the output. Revealing assumptions and reasonable sources of uncertainty will

akan menambah kepercayaan terhadap keluaran dan/atau membantu mengidentifikasi keterbatasannya.

Ketidakpastian disebabkan oleh kombinasi dari pengetahuan yang tidak lengkap tentang proses dan variabilitas baik yang terduga maupun yang tidak terduga.

Sumber yang khas atas ketidakpastian termasuk kesenjangan dalam pengetahuan ilmu kefarmasian dan pemahanan proses, sumber kerusakan (misal: kegagalan proses, sumber variabilitas) dan probabilitas pendeteksian masalah.

19. Keluaran penilaian risiko dapat berupa perkiraan kuantitatif risiko ataupun deskripsi kualitatif tentang rentang risiko. Jika risiko diungkapkan secara kuantitatif, gunakan probabilitas numeris. Sebagai alternatif, risiko dapat diungkapkan menggunakan pendeskripsi kualitatif, seperti “tinggi”, “sedang” atau “rendah”, yang hendaklah didefinisikan serinci mungkin. Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut pendeskripsi peringkat risiko.

Dalam penilaian risiko secara kuantitatif, estimasi risiko memberikan kemungkinan konsekuensi spesifik, dengan menetapkan sebelumnya kondisi yang akan menimbulkan risiko. Jadi, perkiraan risiko secara kuantitatif berguna untuk konsekuensi tertentu pada suatu waktu.

Cara lain, beberapa perangkat manajemen risiko menggunakan sebuah pengukuran risiko relatif untuk mengombinasikan tingkat yang berjenjang dari tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan. Tahap antara dalam proses pemberian skor terkadang dapat menggunakan estimasi risiko kuantitatif.

enhance confidence in this output and/or help identify its limitations.

Uncertainty is due to combination of incomplete knowledge about a process and its expected or unexpected variability.

Typical sources of uncertainty include gaps in knowledge gaps in pharmaceutical science and process understanding, sources of harm (e.g., failure modes of a process, sources of variability), and probability of detection of problems.

19. The output of a risk assessment is either a quantitative estimate of risk or a qualitative description of a range of risk. When risk is expressed quantitatively, a numerical probability is used. Alternatively, risk can be expressed using qualitative descriptors, such as “high”, “medium”, or “low”, which should be defined in as much detail as possible. Sometimes a "risk score" is used to further define descriptors in risk ranking.

In quantitative risk assessments, a risk estimate provides the likelihood of a specific consequence, given a set of risk generating circumstances. Thus, quantitative risk estimation is useful for one particular consequence at a time.

Alternatively, some risk management tools use a relative risk measure to combine multiple levels of severity and probability into an overall estimate of relative risk. The intermediate steps within a scoring process can sometimes employ quantitative risk estimation.

Pengendalian Risiko

20. *Pengendalian risiko* mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko hendaklah sebanding dengan signifikansi risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.

21. Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:
    - Apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
    - Apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
    - Apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
    - Apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?

22. ***Pengurangan risiko*** fokus pada proses mitigasi atau menghindarkan risiko mutu bila melampaui tingkat yang ditetapkan (dapat diterima) (lihat Gambar 1). Pengurangan risiko mungkin termasuk tindakan yang diambil untuk memitigasi tingkat keparahan dan probabilitas kerusakan. Proses yang memperbaiki kemampuan mendeteksi bahaya serta risiko mutu mungkin dapat juga digunakan sebagai bagian dari strategi untuk mengendalikan risiko. Implementasi tindakan pengurangan risiko dapat memunculkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada. Karena itu, mungkin perlu meninjau ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.

Risk Control

20. *Risk control* includes decision making to reduce and/or accept risks. The purpose of risk control is to reduce the risk to an acceptable level. The amount of effort used for risk control should be proportional to the significance of the risk. Decision makers might use different processes, including benefit-cost analysis, for understanding the optimal level of risk control.

21. Risk control might focus on the following questions:
    - Is the risk above an acceptable level?
    - What can be done to reduce or eliminate risks?
    - What is the appropriate balance among benefits, risks and resources?
    - Are new risks introduced as a result of the identified risks being controlled?

22. ***Risk reduction*** focuses on processes for mitigation or avoidance of quality risk when it exceeds a specified (acceptable) level (see Fig. 1). Risk reduction might include actions taken to mitigate the severity and probability of harm. Processes that improve the detectability of hazards and quality risks might also be used as part of a risk control strategy. The implementation of risk reduction measures can introduce new risks into the system or increase the significance of other existing risks. Hence, it might be appropriate to revisit the risk assessment to identify and evaluate any possible change in risk after implementing a risk reduction process.

23. ***Penerimaan risiko*** adalah suatu keputusan untuk menerima risiko. Penerimaan risiko dapat menjadi sebuah keputusan formal untuk menerima sisa risiko atau hal tersebut dapat menjadi keputusan pasif di mana sisa risiko tidak ditetapkan. Bagi beberapa tipe kerusakan, bahkan penerapan Manajemen Risiko Mutu terbaik pun mungkin tidak dapat menghilangkan risiko secara keseluruhan. Dalam keadaan seperti ini, mungkin dapat disetujui bahwa strategi Manajemen Risiko Mutu yang sesuai telah diterapkan dan risiko mutu tersebut dikurangi sampai pada suatu tingkat tertentu (yang dapat diterima). Tingkat (tertentu) yang dapat diterima ini akan bergantung pada berbagai parameter dan hendaklah diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

23. ***Risk acceptance*** is a decision to accept risk. Risk acceptance can be a formal decision to accept the residual risk or it can be a passive decision in which residual risks are not specified. For some types of harms, even the best Quality Risk Management practices might not entirely eliminate risk. In these circumstances, it might be agreed that an appropriate Quality Risk Management strategy has been applied and that quality risk is reduced to a specified (acceptable) level. This (specified) acceptable level will depend on many parameters and should be decided on a case-by-case basis.

Komunikasi Risiko

Risk Communication

24. ***Komunikasi risiko*** adalah proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pembuat keputusan dan pihak lain. Pihak terkait dapat mengomunikasikan pada tingkat mana saja dari proses manajemen mutu (lihat Gambar 1: garis putus-putus). Keluaran/hasil akhir proses Manajemen Risiko Mutu hendaklah dikomunikasikan dengan benar dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh). Komunikasi mungkin melibatkan pihak yang berkepentingan; misal, Badan POM dan industri, industri dan pasien, internal perusahaan, internal industri atau internal Badan POM, dll.

    Cakupan informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, kemampuan mendeteksi atau aspek risiko lain terhadap mutu. Komunikasi tidak perlu dilakukan untuk masing-masing dan tiap penerimaan risiko. Komunikasi antara industri dan Badan POM terkait keputusan Manajemen Risiko Mutu mungkin dilaksanakan melalui jalur yang ada seperti yang ditetapkan dalam regulasi dan

24. ***Risk communication*** is the sharing of information about risk and risk management between the decision makers and others. Parties can communicate at any stage of the risk management process (see Fig. 1: dashed arrows). The output/result of the Quality Risk Management process should be appropriately communicated and documented (see Fig. 1: solid arrows). Communications might include those among interested parties; e.g., Badan POM and industry, industry and the patient, within a company, industry or Badan POM, etc.

    The included information might relate to the existence, nature, form, probability, severity, acceptability, control, treatment, detectability or other aspects of risks to quality. Communication need not be carried out for each and every risk acceptance. Between the industry and Badan POM, communication concerning Quality Risk Management decisions might be effected through existing channels as specified in regulations and guidances.

pedoman.

Pengkajian Risiko

25. Manajemen risiko hendaklah menjadi bagian dari proses manajemen mutu yang berkesinambungan. Hendaklah diterapkan mekanisme untuk mengkaji atau memantau kejadian.

26. Keluaran/hasil proses manajemen risiko hendaklah dikaji untuk memperhitungkan pengetahuan dan pengalaman baru. Ketika proses Manajemen Risiko Mutu telah dimulai, proses tersebut hendaklah dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan awal Manajemen Risiko Mutu, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar masalah dari investigasi kegagalan, penarikan obat). Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko. Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

Risk Review

25. Risk management should be an on-going part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented.

26. The output/results of the risk management process should be reviewed to take into account new knowledge and experience. Once a Quality Risk Management process has been initiated, that process should continue to be utilized for events that might impact the original Quality Risk Management decision, whether these events are planned (e.g. results of product review, inspections, audits, change control) or unplanned (e.g. root cause from failure investigations, recall). The frequency of any review should be based upon the level of risk. Risk review might include reconsideration of risk acceptance decisions.

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

RISK MANAGEMENT METHODOLOGY

27. Quality Risk Management supports a scientific and practical approach to decision-making. It provides documented, transparent and reproducible methods to accomplish steps of the Quality Risk Management process based on current knowledge about assessing the probability, severity and sometimes detectability of the risk.

28. Traditionally, risks to quality have been assessed and managed in a variety of informal ways (empirical and/or internal procedures) based on, for example, compilation of observations, trends and other information. Such approaches continue to provide useful information that might support topics such as handling of

keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya.

29. Di samping itu, industri farmasi dan Badan POM dapat menilai dan mengelola risiko dengan menggunakan perangkat manajemen risiko dan/atau prosedur internal (misal, prosedur tetap).

    Berikut ini adalah daftar dari beberapa perangkat tersebut:
    - metode fasilitasi dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets*, dll);
    - *Failure Mode Effects Analysis* (*FMEA*);
    - *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (*FMECA*);
    - *Fault Tree Analysis* (*FTA*);
    - *Hazard Analysis and Critical Control Points* (*HACCP*);
    - *Hazard Operability Analysis* (*HAZOP*);
    - *Preliminary Hazard Analysis* (*PHA*);
    - penyaringan dan pemeringkatan risiko;
    - perangkat statistik pendukung.

30. Perangkat tersebut mungkin sesuai untuk digunakan di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif obat dan obat. Metode Manajemen Risiko Mutu dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian Risiko Probabilistik). Pemakaian gabungan memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi penerapan prinsip Manajemen Risiko Mutu.

31. Tingkat keketatan dan formalitas Manajemen Risiko Mutu hendaklah merefleksikan pengetahuan yang ada dan sepadan dengan kompleksitas dan/atau tingkat kekritisan masalah yang dituju.

complaints, quality defects, deviations and allocation of resources.

29. Additionally, the pharmaceutical industry and Badan POM can assess and manage risk using recognized risk management tools and/or internal procedures (e.g., standard operating procedures).

    Below is a non-exhaustive list of some of these tools:
    - basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets, etc.);
    - Failure Mode Effects Analysis (FMEA);
    - Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA);
    - Fault Tree Analysis (FTA);
    - Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP);
    - Hazard Operability Analysis (HAZOP);
    - Preliminary Hazard Analysis (PHA);
    - risk ranking and filtering;
    - supporting statistical tools.

30. It might be appropriate to adapt these tools for use in specific areas pertaining to drug substance and medicinal product quality. Quality Risk Management methods and the supporting statistical tools can be used in combination (e.g. Probabilistic Risk Assessment). Combined use provides flexibility that can facilitate the application of Quality Risk Management principles.

31. The degree of rigor and formality of Quality Risk Management should reflect available knowledge and be commensurate with the complexity and/or criticality of the issue to be addressed.

INTEGRASI MANAJEMEN RISIKO MUTU KE DALAM KEGIATAN INDUSTRI DAN BADAN POM

32. Manajemen Risiko Mutu adalah suatu proses yang menunjang pengambilan keputusan praktis dan berdasarkan kajian ilmiah bila diintegrasikan ke dalam sistem mutu.

    Seperti yang telah diuraikan pada Pendahuluan, penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat tidak meniadakan keharusan industri untuk mematuhi persyaratan Badan POM. Namun, Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik dan lebih informatif, lebih meyakinkan Badan POM bahwa industri mampu mengelola risiko potensial dan dapat memengaruhi tingkat dan jangkauan pengawasan langsung Badan POM. Sebagai tambahan, Manajemen Risiko Mutu dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.

33. Pelatihan personel industri dan Badan POM dalam proses Manajemen Risiko Mutu menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan keluaran Manajemen Risiko Mutu.

34. Manajemen Risiko Mutu hendaklah diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.

35. Contoh penggunaan untuk Industri dan Badan POM:
    - Manajemen Mutu

36. Beberapa contoh penggunaan untuk kegiatan dan aktivitas industri:
    - Pengembangan;
    - fasilitas, peralatan dan sarana penunjang;
    - pengelolaan material;
    - produksi;
    - pengujian di laboratorium dan uji stabilitas;

INTEGRATION OF QUALITY RISK MANAGEMENT INTO INDUSTRY AND BADAN POM OPERATIONS

32. Quality Risk Management is a process that supports science-based and practical decisions when integrated into quality systems.

    As outlined in the Introduction, appropriate use of Quality Risk Management does not obviate industry's obligation to comply with Badan POM requirements. However, effective Quality Risk Management can facilitate better and more informed decisions, can provide Badan POM with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks, and might affect the extent and level of direct Badan POM oversight. In addition, Quality Risk Management can facilitate better use of resources by all parties.

33. Training of both industry and regulatory personnel in Quality Risk Management processes provides for greater understanding of decision-making processes and builds confidence in Quality Risk Management outcomes.

34. Quality Risk Management should be integrated into existing operations and documented appropriately.

35. Examples for industry and regulatory operations:
    - Quality management

36. Examples for industry operations and activities:
    - Development;
    - facility, equipment and utilities;
    - materials management;
    - production;
    - laboratory control and stability testing;

- pengemasan dan pelabelan.

37. Contoh penggunaan untuk fungsi pengawasan Badan POM:
    - aktivitas 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.

- packaging and labeling.

37. Example for Badan POM operations:
    - inspection and assessment activities.

GLOSSARY

Risk analysis
the estimation of the risk associated with the identified hazards.

Hazard
the potential source of harm.

Risk evaluation
the comparison of the estimated risk to given risk criteria using a quantitative or qualitative scale to determine the significance of the risk.

Risk identification
the systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description.

Detectability
The ability discover or determine the existence, presence, or fact of a hazard.

Harm
damage to health, including the damage that can occur from loss of product quality or availability.

Risk communication
the sharing of information about risk and risk management between the decision maker and other stakeholders.

Risk management
the systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating and reviewing risk.

Manajemen Risiko Mutu
suatu proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu produk obat meliputi siklus-hidup produk.

Quality risk management
a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle.

Penerimaan Risiko
keputusan untuk menerima risiko.

Risk acceptance
the decision to accept risk.

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.

Risk assessment
a systematic process of organizing information to support a risk decision to be made within a risk management process. It consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards.

Pengambil Keputusan
seseorang dengan kompetensi dan otoritas yang mampu membuat keputusan manajemen risiko mutu yang sesuai dan tepat waktu.

Decision maker(s)
Person(s) with the competence and authority to make appropriate and timely quality risk management decisions.

Pengendalian Risiko
tindakan yang mengimplementasikan keputusan manajemen risiko.

Risk control
actions implementing risk management decisions.

Pengkajian Risiko
kajian atau pemantauan terhadap keluaran/ hasil proses manajemen risiko dengan mempertimbangkan (bila sesuai) pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Risk review
review or monitoring of output/results of the risk management process considering (if appropriate) new knowledge and experience about the risk.

Pengurangan Risiko
tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Risk reduction
actions taken to lessen the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.

Pemangku Kepentingan
pihak, kelompok atau organisasi tertentu yang dapat memengaruhi, dipengaruhi, atau menilai bahwa dirinya sendiri dapat terpengaruh oleh risiko. Pembuat keputusan dapat pula sebagai pemangku kepentingan. Dalam pedoman ini, pemangku kepentingan primer adalah pasien, tenaga pelayanan kesehatan, pemerintah dan industri.

Stakeholder
any individual, group or organization that can affect, be affected by, or perceive itself to be affected by a risk. Decision makers might also be stakeholders. For the purposes of this guideline, the primary stakeholders are the patient, healthcare professional, regulatory authority, and industry.

Risiko
kombinasi dari probabilitas dan terjadinya kerusakan, serta keparahan dari kerusakan tersebut.

Risk
the combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.

Tingkat Keparahan suatu pengukuran dari konsekuensi suatu bahaya.	**Severity** a measure of the possible consequences of a hazard.

GLOSARIUM

GLOSSARY

Atribut Mutu Kritis
Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang hendaklah memenuhi batas, rentang atau distribusi yang sesuai untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Critical Quality Attribute (CGA)
A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an approved limit, range or distribution to ensure the desired product quality.

Audit Mutu
Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

Quality Audit
An independent examination and assessment of all or part of quality system with the specific purpose of improving it.

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).

Material
A general term used to denote starting materials (active pharmaceutical ingredients and excipients), reagents, solvents, process aids, intermediates, packaging materials and labelling materials.

Bahan Simulasi
Material yang mendekati perkiraan fisik dan kimia, misal viskositas, ukuran partikel, pH, dll dari produk yang sedang divalidasi.

Simulated Agents
A material that closely approximates the physical and, where pratical, the chemical characteristics, e.g. viscosity, particle size, pH etc., of the product under validation.

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.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)
Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a pharmaceutical dosage form and that, when used in the production of a medicinal product, becomes an active ingredient of that medicinal product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease, or to affect the structure and function of the body.

Bahan/Produk yang Dipulihkan
Sebagian atau seluruh bahan/produk dari bets sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam bets lain pada tahap produksi tertentu.

Recovered Material/Product
Part or all material/product of previous batches of the required quality which is introduced into another batch at a defined step of production.

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.

Starting Material
All substances whether active or inactive, whether they become unchanged or become altered that are employed in the processing of medicinal products although not all these substances necessarily remain in the bulk product.

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 apakahbersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Packaging Material
Any material, including printed material, employed in the packaging of a medicinal product, but excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.

Bahaya
Sumber yang berpotensi menimbulkan kerusakan (pada kesehatan).

Hazard
The potential source of harm.

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 bets produksi bahan obat.

Working Standard
Drug substance of established quality and purity, as shown by comparison to the Reference Standard material, used as a standard substance for routine laboratory work, as in analysis of production batches of new drug substance or drug product(s).

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.

Reference Standard
An authenticated uniform material that is intended for use in specified chemical and physical tests, in which its properties are compared with the properties of a product under examination, and which possesses a degree of purity adequate for its intended use.
Reference Standard is classified into Primary Reference Standard and Secondary Reference Standard or Working Standard.

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

Primary Reference Standard (or Substance)
A substance that is widely acknowledged to have the appropriate qualities within a specified context, and whose value when used as an assay standard is accepted without requiring comparison to another chemical substance.

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.

Secondary Reference Standard (or Substance)
A substance whose characteristics are assigned and/or calibrated by comparison with a primary reference standard. The extent of characterization and testing of a secondary chemical reference substance may be less than for a primary reference standard. This definition may apply *inter alia* to some substances termed “working standards”.

Bangunan-Fasilitas
Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat.

Premises
Building and facilities required to enhance manufacturing of medicinal products.

Bets
Sejumlah obat yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan atas suatu perintah pembuatan tertentu. Esensi suatu bets adalah homogenitasnya.

Batch
A quantity of medicinal product produced during a given cycle of manufacture and from specific manufacturing order that is uniform in character and quality the essence of a batch is its homogeneity.

CPOB
Cara Pembuatan Obat yang Baik: seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir atau layanan yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

GMP
Good Manufacturing Practices: all elements in the established practices that will collectively lead to final products or services that consistently meet appropriate specifications and compliance with national and international regulations.

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

Released or Passed
The status of materials or products which are permitted to be used for processing, packaging or distribution.

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

Rejected
The status of materials or products which are not permitted to be used for processing, packaging or distribution.

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

Documentation
All written procedures, instruction and records involved in the manufacture of medicinal products.

Eksipien
Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk:

- membantu dalam memroses sistem pengantaran obat selama pembuatan obat tersebut;
- melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*), atau akseptabilitas pasien;
- membantu identifikasi produk; atau
- meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.

Excipient
A substance, other than the active ingredient, which has been appropriately evaluated for safety and is included in a drug delivery system to:

- aid in the processing of the drug delivery system during its manufacture;
- protect, support or enhance stability, bioavailability, or patient acceptability;
- assist in product identification; or
- enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug during storage or use.

Hasil Nyata
Jumlah sebenarnya yang dihasilkan pada tiap tahap produksi obat dari sejumlah tertentu bahan awal yang digunakan.

Actual Yield
The quantity that is actually produced at any phase of production of a particular medicinal product from a given amount of ingredient.

Hasil Standar
Jumlah yang telah ditetapkan oleh produsen yang hendaknya dicapai pada tiap tahap produksi suatu produk obat tertentu.

Standard Yield
The quantity established by the manufacturer that should be obtained at any phase of production of a particular medicinal product.

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.

Theoretical Yield
The quantity that would be obtained at any phase of production of a particular medicinal product, based on the quantity of components to be used, in absence of any loss or error in production.

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

Personal Hygiene
The personal observance of health rules, preservation and protection of personal health as well as the hygienic control on manufacturing processes to be performed by the personnel.

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

Self Inspection
An audit carried out by people from within the organization to ensure compliance with GMP and regulatory requirements.

Izin Edar Obat
Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan POM yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta masa simpan dari produk tersebut.

Marketing Authorization
A legal document issued by the Badan POM that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients of the final product itself, and includes details of packaging, labelling and shelf-life.

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.

Calibration
The set of operations which establish, under specified conditions the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding know values of a reference standard.

Kampanye
Rangkaian kegiatan secara berurutan yang bertujuan untuk mencapai suatu target; misal pembuatan beberapa bets dari suatu produk yang sama secara berurutan.

Campaign
A series of operations intended to achieve a goal; e.g. production of several batches of the same product in series.

Karantina
Status bahan atau produk yang dipisahkan secara fisik atau dengan sistem tertentu yang efektif, sementara menunggu keputusan apakah diluluskan atau ditolak.

Quarantine
The status of starting or packaging materials, intermediate, bulk or finished products isolated physically or by other effective means whilst awaiting a decision on their release or refusal.

Keadaan Terkendali
Suatu keadaan dimana satu set pengendalian secara konsisten memberi pemastian kinerja proses dan mutu produk.

State of control
A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.

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

Outer Packaging
The packaging into which the immediate container is placed.

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.

Worst Case
A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

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

Cross-contamination
Contamination of a material or a product with another material or product.

Kualifikasi Desain (KD)
Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa desain yang diusulkan dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Design Qualification (DQ)
The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

Kualifikasi Instalasi (KI)
Tindakan verifikasi yang didokumentasikan, bahwa fasilitas, peralatan atau sistem yang diinstalasi atau dimodifikasi telah sesuai dengan desain yang telah disetujui dan mengikuti rekomendasi yang diberikan oleh industri pembuat.

Installation Qualification (IQ)
The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.

Kualifikasi Kinerja (KK)
Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, dapat berfungsi secara efektif dan berulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi produk.

Performance Qualification (PQ)
The documented verification that the facilities, systems and equipment can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.

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.

Operational Qualification (OQ)
The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

Lot
Bagian tertentu dari suatu bets yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

Lot
A specific identified portion of a batch having uniform character and quality within specified limits. If a drug products is produced by a continuous process, a "Lot" means a specific identified portion produced in a unit of time or quantity in a manner assures its having uniform character and quality within specified limits.

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.

Quality Management
All activities of the overall management function that determine the quality policy, objectives, and responsibility and implement them by such means as quality planning, quality control, quality assurance, and quality improvement within the quality system.

Manajemen Pengetahuan
Pendekatan sistematis untuk mendapatkan, menganalisis, menyimpan dan melakukan sosialisasi informasi.

Knowledge Management
A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information.

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.

Top Management
The highest ranking executives (with titles such as chairman/ chairwoman, chief executive officer, managing director, president, executive directors, executive vice-president, etc.) responsible for the entire enterprise.

Manajemen Risiko Mutu
Proses sistematik untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu obat sepanjang siklus-hidup produk.

Quality Risk Management
A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product across the product lifecycle.

Nomor Bets/Nomor Lot
Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Batch Number/Lot Number
A designation in numbers or letters or combination there of that identifies the batch, and permits the tracing of the complete history of a batch, including all stages of its production, control and distribution.

Parameter Proses Kritis
Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga hendaklah dipantau atau dikendalikan untuk menjamin proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Critical Process Parameter (CPP)
A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.

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

Product Release
The process which enables a product to be released from a quarantine status by the use of systems and procedures to ensure that the finished product meets its release specification.

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.

Supplier
A person providing medicinal products and materials on request. Suppliers may be agents, brokers, distributors, manufacturers or traders. Where possible, suppliers should be authorized by a competent authority.

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.

Approved Supplier
A supplier of starting materials of known origin that is recognized as reliable based on a long experience of deliveries that all met specifications and were well packed and intact on receipt and, where possible, and based also on a vendor rating.

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**.**

Manufacture or Manufacturing
All operations of purchase of materials and products, Production, Quality Control, release, storage, distribution of medicinal products and the related controls.

Penarikan Produk
Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari peredaran.

Product Recall
A process of withdrawing one or more batches or all of a certain product from market distribution.

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.

Contamination
The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a starting material, or intermediate or finished product during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

Pendekatan *bracketing*
Pendekatan validasi berbasis ilmiah dan risiko, misal hanya mencakup bets yang ekstrem dari faktor desain tertentu yang telah sebelumnya ditetapkan dan dipertimbangkan, antara lain kekuatan, ukuran bets dan/atau ukuran kemasan yang diuji selama validasi proses. Desain mengasumsikan bahwa validasi tahap antara tertentu telah diwakili oleh validasi aspek yang ekstrem. Apabila rentang kekuatan akan divalidasi, *bracketing* dapat diaplikasikan bila kekuatan tersebut identik atau sangat terkait dalam komposisi, misal rentang tablet yang dibuat dengan bobot kompresi yang berbeda terhadap granulasi awal yang serupa, atau rentang kapsul yang dibuat dengan mengisikan bobot isi yang berbeda dari komposisi dasar yang sama terhadap ukuran cangkang kapsul yang berbeda. *Bracketing* dapat diaplikasikan

Bracketing Approach
A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size, and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

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.

Traditional Approach
A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.

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.

In-process Control
Checks performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the product conforms to its specification. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.

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.

Packaging
All operations, including filling and labelling, which a bulk product has to undergo in order to become a finished product.
Note: Sterile filling normally is not regarded as part of packaging, the bulk product being the filled, but not finally packed, primary containers

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.

Change Control
A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action that would ensure and document that the system is maintained in a validated state.

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

Processing
The part of production cycle starting from weighing of starting materials to the obtaining of a bulk product.

Pengolahan Ulang
Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian bets produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima

Reprocessing
The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined step of production in order its

sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

quality may be rendered acceptable by one or more additional operations

Penyangga Udara
Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga “kotak penyangga”. Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Airlock
An enclosed space with two or more doors, which is interposed between two or more rooms (e.g. of different class of cleanliness) for the purpose of controlling the air flow between those rooms when they need to be entered. An airlock may be designed for and used by either people or materials in the latter case it can be termed a ”pass through hatch”. An airlock can also be the “anteroom” to a clean room in which sterile goods are handled.

Penyimpanan
Penyimpanan obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

Storage
The storing of medicinal products and materials up to their point of use.

Perolehan Kembali
Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu bets sebelumnya yang memenuhi kualitas yang ditetapkan ke bets berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

Recovery
The introduction of all or part of previous batches of the required quality into another batch at a defined step of production.

Personel Penanggung jawab
Seseorang yang mempunyai kualifikasi dan pengalaman yang relevan dengan ruang lingkup aktivitas yang dilaksanakannya**.**

Responsible Personnel
Individuals with relevant qualifications and experience for the scope of activities carried out.

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

Intermediate Product
Any processed substances or mixture of substances which has to undergo one or more further stages of processing to become a bulk product.

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

Finished (Final) Product
A medicinal product which has undergone all stages of manufacturing operations.

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,

Returned (Medicinal) Product
A finished medicinal product which is already in distribution and returned to the manufacturer due to complaint of damage, expiration or other reasons such as the condition of the container or package which may cast doubt on the product identity, quality, quantity and safety.

mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan.

Produk Ruahan
Bahan yang telah selesai diolah dan masih memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat jadi.

Produksi
Seluruh kegiatan dalam pembuatan obat, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

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

Realisasi Produk
Pencapaian produk dengan atribut mutu yang memenuhi kebutuhan pasien, tenaga pelayanan kesehatan dan otoritas pemerintah serta persyaratan internal pelanggan.

Rekonsiliasi
Perbandingan jumlah teoritis dan aktual dari produk yang dihasilkan atau bahan yang dipakai, termasuk normal variasi yang diperbolehkan.

Risiko
Kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan serta tingkat keparahan bahaya tersebut.

Ruang Bersih
Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikroba pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Bulk Product
Any processed product which still has to undergo the packaging operation in order to become a finished product.

Production
All operations involved in the preparation of a medicinal product, from receipt of materials, through processing, packaging and repackaging, labelling and relabelling, to completion of the finished product.

Procedures
Description of the operations to be executed, the precautions to be implemented directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal product.

Product Realisation
Achievement of a product with the quality attributes to meet the needs of patients, health care professionals and regulatory authorities and internal customer requirements.

Reconciliation
A comparison, making due allowance for normal variation, between the amount of product or materials theoretically and actually produced or used.

Risk
The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.

Clean Room
A room or area with defined environmental control of particulate and microbial contamination constructed and used in such a way as to minimize the introduction, generation and retention of contaminants within the room or area.

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

Sanitation
The hygienic control on manufacturing processes, including premises, equipment and material handling

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.

Ancillary Areas
Supporting areas within the manufacturing facility excluding production, quality control laboratory, storageand administration office areas; for example canteen, lockers, gowning room, change room, workshop, animal house and laundry.

Siklus Hidup Produk
Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal sampai produk tersebut tidak dipasarkan lagi.

Product Lifecycle
All phases in the life of the product from the initial development, technology transfer, commercial manufacturing until product discontinuation.

Sistem
Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud / tujuan yang sama.

System
A group of equipment with a common purpose.

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

Quality System
The sum of all aspects of a system that implements quality policy and ensures that quality objectives are met.

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

Closed System
A system (such as a multiple pack system) where the registered assembly is manufactured under clean conditions, sealed to the external environment and sterilized by an approved method.

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.

Specification of Material
A description of starting material, intermediate, bulk or finished product in terms of its chemical, physical, and biological characteristics if any. A specification normally includes descriptive and numerical clauses stating standards and tolerated deviations.

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.

User Requirements Specification (URS)
The set of owner, user, and engineering requirements necessary and sufficient to create a feasible design meeting the intended purpose of the system.

Sponsor
Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Sponsor
An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

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".

Status
The classification of any material or product in relation to their acceptance (or otherwise) for use, further processing or distribution. Terms used could include “Quarantine”, “Released”, “Hold”, or “Rejected”.

Steril
Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterile
Free from viable micro-organism.

Sterilitas
Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

Sterility
Sterility is the absence of living organisms.

Sterilisasi
Inaktivasi atau pengurangan mikroba hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Sterilization
Inactivation or reduction to an acceptable level of all viable microorganisms by a suitable process.

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.

Control Strategy
A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.

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.

Stability Study
A series of tests designed in order to obtain an assurance of stability of a product, namely maintenance of specifications of the product packed in its specified packaging materials and stored in the established storage condition within the determined time period.

Tanggal Kedaluwarsa
Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk

Expiration Date or Expiry Date
The date given on the individual container (usually on the label) of a product up to and including which the product is expected to

diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap bets dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

remain within specifications, if stored correctly. It is established for each batch by adding the shelf-life to the date of manufacture.

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

Retest Date
The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use

Tren
Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Trend
A statistical term referring to the direction or rate of change of a variable(s).

Validasi
Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau sistem, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.

Validation
Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results.

Validasi Konkuren
Validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi pasien, dimana pelaksanaan protocol validasi dilakukan bersamaan dengan bets valdasi yang akan dipasarkan.

Concurrent Validation
Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialisation of the validation batches.

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.

Cleaning Validation
Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.

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**.**

Process Validation
The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined pecifications and quality attributes.

Validasi Prospektif
Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

Prospective Validation
Validation carried out before routine production of products intended for sale.

Verifikasi Pembersihan
Pengumpulan bukti melalui analisis kimia setelah tiap bets/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.

Cleaning Validation
Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.

Verifikasi Proses Berkesinambungan
Pendekatan alternatif terhadap validasi proses dengan pemantauan dan penilaian performa proses produksi secara berkelanjutan.

Continuous Process Verification
An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated.

Verifikasi proses pasca pemasaran selama siklus hidup Produk
Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses selalu dalam keadaan terkendali selama Produksi skala komersial.

On-going Process Verification during Lifecycle
Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

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.

Design Space
The multidimensional combination and interaction of input variables, e.g. material attributes, and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval.

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

Dispensing
Activity of material weighing, counting and issuing for production use.

State of Control
Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

State of Control
A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.

Quality by Design
Suatu pendekatan sistematis (dalam pengembangan produk) yang dimulai dengan mendefinisikan target dan penekanan pada pemahaman proses dan pengendalian proses, berdasa justifikasi ilmiah dan manajemen risiko mutu.

Quality by Design
A systematic approach that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.