



PEDOMAN

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Ped-04/CPOB/2012



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

**Republik Indonesia
Republic of Indonesia
2012**



PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Ped-04/CPOB/2012



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

**Republik Indonesia
Republic of Indonesia
2012**

Edisi 2012

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apa pun juga, baik secara mekanis maupun elektronis, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

**KATALOG DALAM TERBITAN
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI**

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

Jakarta : Badan POM RI, 2012
370 Hlm. : 24 x 17 cm

ISBN 978-979-3707-65-5



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.03.1.33.12.12.8195 TAHUN 2012
TENTANG
PENERAPAN PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana telah ditetapkan dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.0027 Tahun 2006 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik Tahun 2006 sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.01.23.09.10.9030 Tahun 2010 sudah tidak sesuai 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 Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 64 Tahun 2005;
6. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 52 Tahun 2005;



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 43/Menkes/SK/II/1998 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik;
8. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008;
9. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi;
10. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;
11. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 05018/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksanaan Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.3546 Tahun 2009;
12. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;
13. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.04.1.33.12.11.09937 Tahun 2011 tentang Tata Cara Sertifikasi Cara Pembuatan Obat yang Baik;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PENERAPAN PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK.

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan ini yang dimaksud dengan:

1. Cara Pembuatan Obat yang Baik, yang selanjutnya disingkat CPOB, adalah cara pembuatan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
2. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.
3. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk memengaruhi 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.



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

5. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat satu jenis bentuk sediaan obat yang diterbitkan oleh Kepala Badan.
6. Sertifikat Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, yang selanjutnya disebut Sertifikat CPBBAOB, adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi telah memenuhi persyaratan CPBBAOB dalam memproduksi satu jenis bahan baku aktif obat.
7. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan, yang selanjutnya disebut Kepala Badan, adalah Kepala Badan yang tugas dan tanggung jawabnya di bidang pengawasan obat dan makanan.

BAB II
RUANG LINGKUP

Pasal 2

Pengaturan CPOB dalam Peraturan ini, meliputi:

- a. Obat; dan
- b. Bahan Obat.

BAB III
PENERAPAN CPOB

Pasal 3

- (1) Industri Farmasi dalam seluruh aspek dan rangkaian kegiatan pembuatan obat dan/atau bahan obat wajib menerapkan Pedoman CPOB.
- (2) Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 4

Selain Industri Farmasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3:

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

Pasal 5

- (1) Pemenuhan persyaratan Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 dan Pasal 4 dibuktikan dengan sertifikat.
- (2) Sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa:
 - a. Sertifikat CPOB; atau
 - b. Sertifikat CPBBAOB.
- (3) Penerbitan Sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

BAB IV
SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 6

Pelanggaran terhadap ketentuan Pedoman CPOB dapat dikenai sanksi administratif sebagai berikut:

1. Peringatan;
2. Peringatan keras;
3. Penghentian sementara kegiatan;
4. Pembekuan Sertifikat CPOB/CPBBAOB;
5. Pencabutan Sertifikat CPOB/CPBBAOB; dan
6. Rekomendasi pencabutan izin industri farmasi.

BAB V
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 7

Pada saat Peraturan ini mulai berlaku, Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.0027 Tahun 2006 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik Tahun 2006 sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.01.23.09.10.9030 Tahun 2010 dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 8

Peraturan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 20 Desember 2012
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

LUCKY S. SLAMET

PENGANTAR

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

Pedoman CPOB pertama kali diterbitkan pada tahun 1988, yang selanjutnya direvisi dengan Edisi 2001 dan Edisi 2006.

Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi dan kebutuhan akan perbaikan yang berkesinambungan, maka dipandang perlu melakukan pengkajian kembali Pedoman CPOB 2006 dan Suplemen I 2009 Pedoman CPOB, agar senantiasa eksis sebagai Pedoman CPOB yang mutakhir dan bertaraf internasional.

Dengan demikian Pedoman CPOB Edisi 2006 dan Suplemen I 2009 Pedoman CPOB 2006 direvisi menjadi Pedoman CPOB Edisi 2012, yang terdiri dari 12 Bab dan 14 Aneks. Dibandingkan dengan edisi sebelumnya, Pedoman CPOB Edisi 2012 mencakup beberapa perubahan dan penambahan aspek CPOB yang relevan serta mengintegrasikan Pedoman CPOB 2006 dan Suplemen I 2009 ke dalam Pedoman CPOB Edisi 2012.

Dalam Pedoman CPOB Edisi 2012, acuan yang digunakan adalah *Good Manufacturing Practices for Medicinal Products* PIC/S PE 009 – 2009, WHO Technical Report Series (TRS) 902/2002, TRS 908/2003, TRS 929/2005, TRS 937/2006, TRS 961/2011 dan “international codes of GMP” lain.

Penerapan Pedoman CPOB ini akan menjamin mutu produk yang beredar demi perlindungan masyarakat terhadap risiko produk yang tidak memenuhi persyaratan.

PREFACE

All praise and gratitude due to the presence of God the Almighty, it is with His mercy and grace that this Guidelines of Good Manufacturing Practice (GMP) can be completed and published.

Indonesian GMP Guidelines was firstly issued in 1988 that was revised by 2001 and 2006 Editions.

In line with the development of science and technology in the field of pharmacy and the need for continuous improvement, it is appropriate to review the 2006 Edition of Indonesian GMP Guidelines and the 2009 Edition of 1st Supplement of Indonesian GMP Guidelines, so that the GMP Guidelines contained therein are always kept updated at international standard.

Consequently the 2006 Edition of Indonesian GMP Guidelines and the 2009 Edition of 1st Supplement of Indonesian GMP Guidelines are revised to become the 2012 Edition of Indonesian GMP Guidelines, consisting of 12 Chapters and 13 Annexes. Compared with the previous edition, the 2012 Edition includes several changes and addenda of relevant aspects of GMP and has integrated the contents of GMP Guidelines 2006 and Supplement I 2009 into the GMP Guidelines 2012 Edition.

In the 2012 Edition of the Indonesian GMP Guidelines, the references used are Good Manufacturing Practices for Medicinal Products PIC/S PE 009 – 2009, WHO Technical Report Series (TRS) 902/2002, TRS 908/2003, TRS 929/2005, TRS 937/2006, TRS 961/2011 and other International GMP Codes.

The implementation of this GMP Guidelines will ensure the quality of products in the market to protect the public against risk of substandard products.

Di samping itu, diharapkan penerapan Pedoman CPOB ini akan mendorong seluruh pihak yang berperan dalam pembuatan obat untuk meningkatkan standar mutu dalam menghadapi persaingan global.

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

Beside that, it is expected that the implementation of this GMP Guidelines will encourage all parties involved in the manufacture of medicinal products to enhance the quality standards in facing global competition.

We would like to express our gratitude and respect to all parties, particularly to The Revision Team of GMP Guidelines, who support and contribute in preparation and issuance of these GMP Guidelines.

Deputi Bidang Pengawasan
Produk Terapeutik dan NAPZA,

Deputy Chairman for Therapeutic Products, Narcotics,
Psychotropics and Addictive Substances Control,


Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt., M.Epid.
NIP. 19540611 198303 2 001

TIM REVISI PEDOMAN CPOB**GMP GUIDELINES REVISION TEAM**

Pengarah : Deputi Bidang Pengawasan
Produk Terapetik dan NAPZA

Advisor : Deputy of Therapeutic Products,
Narcotics, Psychotropics and
Addictive Substances Control

Ketua :
Chairman

A. Retno Tyas Utami, Dra., M.Epid.

Anggota :
Members

Inspektur CPOB Badan POM
GMP Inspectors

1. Bayu Wibisono, S.Si.
2. Berni Somalinggi, Dra.
3. Elis Sukmawati, Dra.
4. Faiz Hasba, S. Farm.
5. Ima Diana Sari, S. Farm.
6. Lia Marliana, Dra., MKes.
7. Mimin Jiwo Winanti, S.Si.
8. Mudi Yunita Bukit, Dra.
9. Murti Komala Dewi, S.Si.
10. Nani Handayani, S.Si.
11. Nursaadah, M.Si.
12. Robby Nuzly, S.Si.
13. Rumondang Simanjuntak, Dra.
14. Togi Junice Hutadjulu, Dra., MHA
15. Vemy Primastuti, S.Si.
16. Wahyuni Wulandari, S.Si.

Tenaga Ahli Bidang Regulasi
Regulatory Experts

1. Pawitra Kresno, Dra.
2. Retno Utami, Dra.

Tenaga Ahli Bidang CPOB
GMP Experts

1. Adriansjah, Drs.
2. Amin Sjaugi, Drs.
3. Emilia Damayanti, Dra.
4. Herry Prasetya, Dra.
5. H. Husni Azhar, Drs., MBA
6. Leiman Sutanto, Dr.
7. M. Sumarno, Drs.
8. Mohamad Usman, Drs.
9. Oenggoel Priboedhi, Drs.
10. Ratna Sosialin, Dra.
11. Rina Kusumawati, Dra.
12. Rudy FB Mantik, Drs.
13. Sri Sayekti, Dra.
14. Tanusoma Widjaja, Drs.
15. Tien Lie Lie, Dra.
16. Uluan Sitorus, Dr.
17. V. Surjana, Drs.
18. Widiaستuti Adiputra, Dra.

DAFTAR ISI**TABLE OF CONTENT**

	Halaman		Page
PENGANTAR	i	P R E F A C E	i
DAFTAR ISI.....	iv	TABLE OF CONTENT	iv
PENDAHULUAN	1	INTRODUCTION	1
Prinsip	1	Principle.....	1
Umum	1	General.....	1
BAB 1 – MANAJEMEN MUTU.....	3	CHAPTER 1 – QUALITY MANAGEMENT	3
Prinsip	3	Principle.....	3
Pemastian Mutu	4	Quality Assurance	4
Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).....	6	Good Manufacturing Practices for Medicinal Products (GMP).....	6
Pengawasan Mutu	7	Quality Control.....	7
Pengkajian Mutu Produk	9	Product Quality Review	9
Manajemen Risiko Mutu.....	11	Quality Risk Management.....	11
BAB 2 – PERSONALIA.....	12	CHAPTER 2 – PERSONNEL	12
Prinsip	12	Principle.....	12
Umum	12	General.....	12
Personil Kunci	12	Key Personnel.....	12
Organisasi, Kualifikasi dan Tanggung Jawab.....	13	Organization, Qualification and Responsibilities.....	13
Pelatihan	16	Training.....	16
BAB 3 – BANGUNAN DAN FASILITAS	18	CHAPTER 3 – PREMISES	18
Prinsip	18	Principle.....	18
Umum	18	General.....	18
Area Penimbangan	20	Weighing Areas	20
Area Produksi.....	20	Production Areas	20
Klasifikasi Kebersihan Ruang Pembuatan Obat	22	Room Cleanliness Classification for Manufacture of Medicinal Products	22
Area Penyimpanan.....	24	Storage Areas.....	24
Area Pengawasan Mutu	26	Quality Control Areas	26
Sarana Pendukung	26	Ancillary Areas	26
BAB 4 – PERALATAN	28	CHAPTER 4 – EQUIPMENT	28
Prinsip	28	Principle.....	28
Desain dan Konstruksi	28	Design and Construction	28
Pemasangan dan Penempatan.....	30	Installation and Location	30
Perawatan.....	30	Maintenance	30
BAB 5 – SANITASI DAN HIGIENE	33	CHAPTER 5 – SANITATION AND HYGIENE.....	33
Prinsip	33	Principle.....	33
Higiene Perorangan	33	Personal Hygiene	33
Sanitasi Bangunan dan Fasilitas	35	Premises Sanitation.....	35
Pembersihan dan Sanitasi Peralatan	37	Equipment Cleaning and Sanitation	37

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi	38	Validation of Cleaning and Sanitation Procedures	38
BAB 6 – P R O D U K S I	40	CHAPTER 6 – PRODUCTION	40
Prinsip	40	Principle	40
Umum	40	General	40
Bahan Awal	42	Starting Materials	42
Validasi Proses	46	Process Validation	46
Pencegahan Pencemaran Silang	47	Prevention of Cross-Contamination in Production	47
Sistem Penomoran Bets/Lot.....	48	Batch and Lot Numbering System	48
Penimbangan dan Penyerahan.....	48	Weighing and Dispensing	48
Pengembalian	50	Returns	50
Operasi Pengolahan – Produk Antara dan Produk Ruahan.....	51	Processing Operation - Intermidates and Bulk Products	51
Bahan dan Produk Kering	52	Dry Materials and Products	52
Pencampuran dan Granulasi.....	53	Mixing and Granulating	53
Pencetakan Tablet.....	54	Tablet Compression	54
Penyalutan	55	Coating	55
Pengisian Kapsul Keras	55	Hard Capsule Filling	55
Penandaan Tablet Salut dan Kapsul	55	Coated Tablet and Capsule Printing	55
Produk Cair, Krim dan Salep (nonsteril)	56	Liquids, Creams, and Ointments (non-sterile)	56
Bahan Pengemas.....	58	Packaging Materials	58
Kegiatan Pengemasan.....	58	Packaging Operations	58
Prakodifikasi Bahan Pengemas	60	Pre-coding of Components	60
Kesiapan Jalur	60	Line Clearance	60
Praktik Pengemasan	61	Packaging Practices	61
Penyelesaian Kegiatan Pengemasan	65	Completion of the Packaging Operations	65
Pengawasan Selama-Proses	66	In-Process Control	66
Bahan dan Produk yang Ditolak, Dipulihkan dan Dikembalikan	67	Rejected, Recovered and Returned Materials and Products	67
Produk Kembalian	68	Returned Products	68
Dokumentasi	70	Documentation	70
Karantina dan Penyerahan Produk Jadi	70	Finished Product Quarantine and Delivery to Finished Stock	70
Catatan Pengendalian Pengiriman Obat	72	Control Record for Shipment of Medicinal Products	72
Penyimpanan Bahan Awal, Bahan Pengemas, Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi.....	72	Storage of Starting Materials, Packaging Materials, Intermediates, Bulk Products and Finished Product	72
Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas	74	Storage of Starting Materials and Packaging Materials	74
Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi	75	Storage of Intermediate, Bulk and Finished Products	75
BAB 7 – PENGAWASAN MUTU	76	CHAPTER 7– QUALITY CONTROL	76
Prinsip	76	Principle	76
Umum	76	General	76

Cara Berlaboratorium Pengawasan		Good Quality Control Laboratory	
Mutu Yang Baik	77	Practices	77
Dokumentasi	79	Documentation	79
Pengambilan Sampel	80	Sampling.....	80
Bahan Awal	81	Starting Materials	81
Bahan Pengemas	82	Packaging Materials.....	82
Kegiatan Pengambilan Sampel	83	Sampling Operations	83
Pengujian	84	Testing.....	84
Persyaratan Pengujian.....	85	Test Requirements	85
Bahan Awal dan		Starting and Packaging	
Bahan Pengemas.....	85	Materials	85
Produk Jadi	86	Finished Products	86
Pemantauan Lingkungan.....	86	Environment Monitoring	86
Pengujian Ulang Bahan yang		Retesting of Approved	
Diluluskan.....	86	Materials	86
Pengolahan Ulang	87	Reprocessing	87
Program Stabilitas <i>On-going</i>	87	On-going Stability Programme.....	87
BAB 8 – INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK.....	91	CHAPTER 8 – SELF INSPECTION, QUALITY AUDITS AND SUPPLIER'S AUDIT & APPROVAL	91
Prinsip	91	Principle	91
Audit Mutu	92	Quality Audit	92
Audit dan Persetujuan Pemasok	93	Supplier's Audit and Approval.....	93
BAB 9 – PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK DAN PENARIKAN KEMBALI PRODUK	94	CHAPTER 9 – HANDLING OF PRODUCT COMPLAINT AND PRODUCT RECALLS	94
Prinsip	94	Principle	94
Keluhan.....	94	Complaints	94
Penarikan Kembali Produk.....	95	Product Recalls.....	95
BAB 10 – DOKUMENTASI.....	98	CHAPTER 10 – DOCUMENTATION	98
Prinsip	98	Principle	98
Umum	98	General	98
Dokumen yang Diperlukan.....	100	Documents Required	100
Spesifikasi	100	Specifications.....	100
Spesifikasi Bahan Awal	100	Specifications for Starting	
Spesifikasi Bahan Pengemas	101	Materials	100
Spesifikasi Produk Antara dan		Specifications for Packaging	
Produk Ruahan.....	101	Materials	101
Spesifikasi Produk Jadi	102	Specifications for Intermediate	
Dokumen Produksi	102	and Bulk Products.....	101
Dokumen Produksi Induk	103	Specifications for Finished	
Prosedur Pengolahan Induk	104	Products.....	102
Prosedur Pengemasan Induk	105	Production Documents.....	102
Catatan Pengolahan Bets.....	105	Master Production Document	103
Catatan Pengemasan Bets.....	107	Master Processing Procedure.....	104
		Master Packaging Procedure.....	105
		Batch Processing Record	105
		Batch Packaging Record	107

Prosedur dan Catatan	108	Procedures and Records	108
Penerimaan.....	108	Receipt	108
Pengambilan Sampel.....	109	Sampling	109
Pengujian.....	109	Testing	109
Lain-lain	109	Others	109
BAB 11 – PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK	111	CHAPTER 11 – CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS	111
Prinsip	111	Principle.....	111
Umum	111	General.....	111
Pemberi Kontrak	112	The Contract Giver.....	112
Penerima Kontrak	112	The Contract Acceptor.....	112
Kontrak.....	113	The Contract.....	113
BAB 12 – KUALIFIKASI DAN VALIDASI.....	115	CHAPTER 12 – QUALIFICATION AND VALIDATION.....	115
Prinsip	115	Principle	115
Perencanaan Validasi	115	Planning For Validation	115
Dokumentasi	116	Documentation	116
Kualifikasi	116	Qualification	116
Kualifikasi Desain (KD).....	116	Design Qualification	116
Kualifikasi Instalasi (KI)	116	Installation Qualification	116
Kualifikasi Operasional (KO)	117	Operational Qualification.....	117
Kualifikasi Kinerja (KK)	117	Performance Qualification.....	117
Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang telah Operasional	118	Qualification of Established (in-use) Facilities, Systems and Equipment.....	118
Validasi Proses	118	Process Validation.....	118
Umum	118	General	118
Validasi Prospektif	119	Prospective Validation	119
Validasi Konkuren	120	Concurrent Validation	120
Validasi Retrospektif.....	120	Retrospective Validation	120
Validasi Pembersihan	121	Cleaning Validation	121
Validasi Metode Analisis	122	Validation of Analytical Procedures.....	122
Jenis Metode Analisis yang Harus Divalidasi	123	Types of Analytical Procedure to be Validated	123
Pengendalian Perubahan.....	124	Change Control	124
Validasi Ulang	125	Re-validation	125

ANEKS

ANEKS 1 – PEMBUATAN PRODUK STERIL.....	126
Prinsip	126
Umum	126
Klasifikasi Ruang Bersih dan Sarana Udara Bersih.....	128
Pemantauan Ruang Bersih dan Sarana Udara Bersih.....	129
Teknologi Isolator.....	133
Teknologi Peniupan/Pengisian/ Penyegelan	134
Produk yang Disterilisasi Akhir.....	135
Pembuatan Secara Aseptis.....	136
Personalia	137
Bangunan dan Fasilitas.....	140
Peralatan.....	143
Sanitasi	144
Air.....	145
Pengolahan.....	146
Sterilisasi.....	150
Sterilisasi Akhir.....	151
Sterilisasi Cara Panas	152
Sterilisasi Cara Panas Basah	152
Sterilisasi Cara Panas kering	153
Sterilisasi Cara Radiasi	154
Sterilisasi Dengan Etilen Oksida	155
Filtrasi Produk yang Tidak Dapat Disterilkan Dalam Wadah Akhirnya.....	156
Indikator Biologis dan Kimiawi.....	158
Penyelesaian Produk Steril	158
Pengawasan Mutu	160
ANEKS 2 – PEMBUATAN OBAT PRODUK BIOLOGI.....	162
Prinsip	162
Umum	162
Personalia	163
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan.....	165
Sarana Pemeliharaan dan Penanganan Hewan.....	167
Dokumentasi	168
Produksi	169
Bahan Awal	169
Lot Benih dan Sistem Bank Sel	169
Prinsip Kerja	171
Pengawasan Mutu	172

ANNEXES

ANNEX 1 – MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS	126
Principle	126
General.....	126
Clean Room and Clean Air Device Classification	128
Clean Room and Clean Air Monitoring.....	129
Isolator Technology	133
Blow/Fill/Seal Technology	134
Terminally Sterilized Products	135
Aseptic Preparation	136
Personnel	137
Premises	140
Equipment	143
Sanitation	144
Water	145
Processing	146
Sterilization	150
Terminal Sterilization	151
Sterilization by Heat	152
Sterilization by Moist Heat	152
Sterilization by Dry Heat	153
Sterilization by Radiation	154
Sterilization with Ethylen Oxide	155
Filtration of Medicinal Products which cannot be Sterilized in their Final Container	156
Biological and Chemical Indicators....	158
Finishing of Sterile Products	158
Quality Control	160
ANNEX 2 – MANUFACTURE OF BIOLOGICAL PRODUCTS	162
Principle	162
General	162
Personnel	163
Premises and Equipment	165
Animal Quarters and Care	167
Documentation	168
Production	169
Starting Materials	169
Seed Lot and Cell Bank System ...	169
Operating Principles	171
Quality Control	172

ANEKS 3 – PEMBUATAN GAS MEDISINAL	173	ANNEX 3 – MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES	173
Prinsip	173	Principle	173
Personalia	173	Personnel	173
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan.....	174	Premises and Equipment	174
Bangunan dan Fasilitas	174	Premises	174
Peralatan	174	Equipment.....	174
Dokumentasi	175	Documentation	175
Produksi	176	Production	176
Produksi Produk Ruahan.....	177	Bulk Production.....	177
Pengisian dan Pelabelan.....	178	Filling and Labeling.....	178
Pengawasan Mutu	181	Quality Control	181
Penyimpanan dan Pelulusan.....	183	Storage and Release	183
ANEKS 4 – PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BER- TEKANAN (AEROSOL)	185	ANNEX 4 – MANUFACTURE OF PRESSURIZED METERED DOSE INHALER (AEROSOL)	185
Prinsip	185	Principle	185
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan.....	185	Premises and Equipment	185
Produksi dan Pengawasan Mutu.....	186	Production and Quality Control	186
ANEKS 5 – PEMBUATAN PRODUK DARI DARAH ATAU PLASMA MANUSIA	188	ANNEX 5 – MANUFACTURE OF PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD OR PLASMA	188
Prinsip	188	Principle	188
Manajemen Mutu	189	Quality Management	189
Personalia dan Pelatihan	189	Personnel and Training	189
Pengambilan Darah dan Plasma.....	190	Blood and Plasma Collection	190
Uji Screening untuk Screening		Screening Tests for Infectious Screening	
Penanda Infeksi	192	Markers	192
Ketertelusuran dan Tindakan		Traceability and Post Collection	
Pasca Pengambilan	192	Measures	192
Bangunan dan Fasilitas.....	194	Premises	194
Area Penerimaan dan		Goods Receipt and Storage	
Penyimpanan barang	194	Areas	194
Area Pembuatan.....	194	Manufacturing Areas...	194
Peralatan.....	195	Equipment.....	195
Sanitasi dan Higiene	197	Sanitation and Hygiene	197
Higiene Perorangan.....	197	Personnel Hygiene.....	197
Sanitasi Bangunan dan		Premises Sanitation	197
Fasilitas	197	Equipment Cleaning and	
Pembersihan dan Sanitasi		Sanitation.....	197
Peralatan	197	Validation of Cleaning and	
Validasi Prosedur Pembersihan		Sanitation Procedures.....	198
dan Sanitasi.....	198	Production.....	199
Produksi	199	Component Preparation.....	199
Penyediaan Komponen	199	Processing	199
Pengolahan	199	Labelling	199
Pelabelan	199		

Pelulusan Produk	200	Release of Products.....	200
Penyimpanan dan Pengiriman	200	Storage and Dispatch	200
Pengawasan Mutu	202	Quality Control	202
Pengawasan Mutu Darah dan Plasma	202	Quality Control of Blood and Plasma.....	202
Praktik Pengawasan Mutu	204	Quality Control Practices	204
Pemantauan Mutu	205	Quality Monitoring	205
Pemantauan Pencemaran Mikroba.....	206	Microbial Contamination Monitoring	206
Pengendalian Bahan	206	Control of Materials.....	206
Pemasok dan Subkontraktor	207	Suppliers and Sub-contractors.....	207
Bahan Dalam-Proses	207	In-process Materials.....	207
Sampel Pertinggal	208	Retention of Samples.....	208
Bahan Nonkonform.....	208	Non-conforming Materials.....	208
Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak	208	Disposal of Rejected Blood, Plasma or Intermediates	208
Bahan/ Alat Bantu dan Pereaksi	209	Supplies and Reagents.....	209
Spesifikasi Produk	210	Specifications of Product	210
Inspeksi Diri.....	210	Self Inspection	210
Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian.....	210	Handling of Product Complaint, Product Recall and Returned Products.....	210
Dokumentasi	211	Documentation	211
Prosedur Tetap.....	211	Standard Operating Procedures	211
Catatan.....	212	Records	212
Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan	214	Distribution and Receipt Procedures and Records	214
Catatan Reaksi Merugikan	214	Adverse Reaction File.....	214
ANEKS 6 – PEMBUATAN OBAT INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS	216	ANNEX 6 – MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS FOR CLINICAL TRIALS	216
Prinsip	216	Principle.....	216
Manajemen mutu	217	Quality Management	217
Personalia	217	Personnel	217
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan.....	218	Premises and Equipment	218
Dokumentasi	218	Documentation.....	218
Spesifikasi dan Instruksi	218	Specifications and Instructions....	218
Order	219	Order.....	219
Dokumen Spesifikasi Produk.....	220	Product Specification File	220
Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk	220	Master Processing Procedures and Master Packaging Procedures.....	220
Catatan Bets.....	221	Batch Records	221
Produksi	221	Production	221
Bahan Awal	221	Starting materials	221
Bahan Pengemas.....	222	Packaging Materials.....	222
Kegiatan Pembuatan	222	Manufacturing Operations.....	222

Prinsip Produk	223	Principles Applicable to	
Pembanding	223	Comparator Product.....	223
Kegiatan Ketersamaran			
(<i>Blinding</i>)	224	Blinding Operations.....	224
Pengacakan Kode	224	Randomisation Code	224
Pengemasan	225	Packaging	225
Pelabelan	225	Labelling	225
Pengawasan Mutu	229	Quality Control.....	229
Pelulusan Bets	229	Release of Batches	229
Pengiriman	231	Shipping	231
Keluhan.....	232	Complaints	232
Penarikan dan Pengembalian	233	Recalls and Returns	233
Penarikan	233	Recalls	233
Pengembalian	233	Returns	233
Pemusnahan	233	Destruction	233
ANEKS 7 – SISTEM KOMPUTERISASI	235	ANNEX 7 – COMPUTERISED SYSTEMS	235
Prinsip	235	Principle	235
Personalia	235	Personnel	235
Validasi	235	Validation.....	235
Sistem	236	System	236
ANEKS 8 – CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK.....	240	ANNEX 8 – GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT	240
ANEKS 9 – PEMBUATAN RADIOFARMAKA	241	ANNEX 9 – MANUFACTURE OF RADIOPHARMA- CEUTICALS	241
Prinsip	241	Principle.....	241
Umum	242	Umum	242
Otorita Pengawasan	242	Regulatory Control	242
Personalia	243	Personnel	243
Kualifikasi	245	Qualification	245
Pelatihan	245	Training	245
Bangunan dan Peralatan	246	Premises and Equipment	246
Bangunan	246	Premises	246
Umum	246	General	246
Peralatan	250	Equipment	250
Produksi	252	Production	252
Prosedur fasilitas radioaktif (<i>hot lab</i>)	252	Hot Lab Procedure	252
Pengolahan Radiofarmaka	256	Processing of Radiopharmaceuticals	256
Produksi Steril	257	Sterile Production	257
Pembuatan Kit Steril	257	Manufacture of Sterile Kits	257
Sterilisasi dengan Sinar Gamma ..	257	Gamma Ray Sterilization	257
Radiofarmaka Positron Emission Tomography(PET).....	258	Positron Emission Tomography (PET) Radiopharmaceuticals	258
Pelabelan	259	Labelling	259

Pembungkusan dan Pelabelan	259	Packaging and Labelling	259
Bahan Pembungkus	260	Packaging Materials	260
Catatan Produksi dan Distribusi	263	Production and Distribution Records	263
Pengawasan Mutu	263	Quality Control	263
Pengambilan Sampel	263	Sampling	263
Bahan Awal	264	Starting Materials	264
Produk Jadi	264	Finished Products	264
Kemurnian Radionuklida	264	Radionuclidic Purity	264
Kemurnian Radiokimia	264	Radiochemical Purity	264
Konsentrasi Radioaktif	265	Radioactive Concentration.....	265
Kemurnian Kimia	265	Chemical Purity.....	265
Ukuran Partikel.....	265	Particle Size.....	265
pH.....	265	pH	265
Distribusi Biologis	265	Biological Distribution.....	265
Studi Stabilitas.....	266	Stability Study	266
Uji Sterilitas	267	Sterility Test	267
Uji Endotoksin Bakteri	267	Bacterial Endotoxin Test	267
Instrumentasi Laboratorium.....	268	Laboratory Instrumentation	268
Sampel Pertinggal	268	Retained Samples.....	268
Dokumentasi	269	Documentation	269
Distribusi dan Penarikan Kembali Produk	271	Distribution and Recalls	271
Proteksi dan Keselamatan Terhadap Radiasi	271	Radiation Protection and Safety	271
Persyaratan Minimum untuk Pelulusan Produk	271	Minimum Requirement for Product Release	271
Persyaratan Minimum untuk Fasilitas Pelulusan.....	272	Facility for Release – Minimum Requirement.....	272
Pengelolaan Limbah.....	272	Waste Management.....	272
Radiofarmasi Rumah Sakit.....	273	Hospital Radiopharmacy.....	273
Desain dan pembangunan Instalasi Radiofarmasi (kedokteran nuklir) di Rumah Sakit	273	Design and Setting up of the Hospital Radiopharmacy	273
ANEKS 10 – PENGGUNAAN RADIASI PENGION DALAM PEMBUATAN OBAT	278	ANNEX 10 – USE OF IONISING RADIATION IN THE MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS... 278	
Prinsip	278	Principle.....	278
Umum	278	General.....	278
Iradiasi Gamma	278	Gamma irradiation.....	278
Iradiasi Elektron.....	278	Electron irradiation	278
Dosimetri.....	279	Dosimetry	279
Validasi Proses	280	Validation of The Process	280
Commissioning Fasilitas	281	Commissioning of The Plant.....	281
Umum	281	General	281
Iradiator Gamma.....	281	Gamma irradiators	281
Desain	281	Design.....	281
Pemetaan Dosis	282	Dose Mapping.....	282
Iradiator Berkas Elektron	283	Electron Beam Irradiators	283
Desain	283	Design.....	283
Pemetaan dosis.....	284	Dose Mapping.....	284

<i>Commissioning Ulang</i>	284	Re-commissioning	284
Bangunan.....	284	Premises	284
Pemrosesan.....	285	Processing.....	285
Iridiator Gamma.....	286	Gamma irradiators	286
Iridiator Berkas Elektron	286	Electron Beam Irradiators	286
Dokumentasi	286	Documentation	286
Pemantauan Mikrobiologi.....	287	Microbiological Monitoring	287
ANEKS 11 – SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL.....		ANEKS 11 – REFERENCE AND RETENTION SAMPLE.....	
	288		288
Prinsip	288	Principle	288
Umum	289	General.....	289
Durasi Penyimpanan	290	Duration of Storage	290
Jumlah Sampel Pertinggal dan Sampel Pembanding.....	290	Size of Retention and Reference Samples	290
Kondisi Penyimpanan	291	Storage Condition.....	291
Kontrak Tertulis	291	Written Agreement.....	291
Sampel Pembanding – Umum	292	Reference Sample – General Points ..	292
Sampel Pertinggal – Umum	292	Retention Sample – General Points ...	292
Sampel Pembanding dan Pertinggal Untuk Produk Impor	293	Reference and Retention Samples For Imported Products.....	293
Sampel Pembanding dan Pertinggal Bila Industri Farmasi Ditutup	293	Reference and Retention Samples in The Case of Closedown of a Manufacturer.....	293
ANEKS 12 – CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK		ANNEX 12 – GOOD STORAGE AND DISPATCH PRACTICES	
	295		295
Prinsip	295	Principle.....	295
Umum	295	General.....	295
Personalia	296	Personnel	296
Organisasi dan Manajemen	296	Organization and Management	296
Manajemen Mutu	297	Quality Management	297
Bangunan dan Fasilitas Penyimpanan	297	Premises,Warehousing and Storage	297
Area Penyimpanan	297	Storage Areas	297
Rotasi dan Pengendalian Stok	298	Stock Rotation and Control	298
Penerimaan.....	298	Receipt	298
Kondisi Penyimpanan dan Transportasi	298	Storage Condition and Transportation	298
Pemantauan kondisi Penyimpanan dan Transportasi....	298	Monitoring of Storage and Transportation Conditions.....	298
Kendaraan dan Perlengkapan....	299	Vehicle and Equipment	299
Wadah Pengiriman dan Pelabelan	300	Shipment Containers and Container Labelling	300
Pengiriman	300	Dispatch.....	300
Dokumentasi	302	Documentation	302
Keluhan.....	302	Complaint	302
Kegiatan Kontrak.....	303	Contract Activities.....	303

ANEKS 13 – PELULUSAN PARAMETRIS	304	ANNEX 13 – PARAMETRIS RELEASE	304
Prinsip	304	Principle.....	304
Pelulusan Parametris	304	Parametric Release	304
Pelulusan Parametris untuk Produk Steril.....	304	Parametric Release for Sterile Products	304
ANEKS 14 – MANAJEMEN RISIKO MUTU	308	ANNEX 14 – QUALITY RISK MANAGEMENT	308
Pendahuluan dan Ruang Lingkup		Foreword and Scope of	
Aplikasi.....	308	Application.....	308
Pendahuluan	308	Introduction.....	308
Ruang Lingkup	310	Scope	310
Prinsip Manajemen Risiko Mutu.....	311	Principle of Quality Risk	
Proses Umum Manajemen Risiko		Management	311
Mutu	311	General Quality Risk Management	
Tanggung jawab	312	Process	311
Memulai Proses Manajemen		Responsibilities.....	312
Risiko Mutu.....	313	Initiating a Quality Risk	
Penilaian Risiko	313	Management Process	313
Pengendalian Risiko.....	316	Risk Assessment	313
Komunikasi Risiko	317	Risk Control	316
Kajian Risiko.....	318	Risk Communication	317
Metodologi Manajemen		Risk Review	318
Risiko (MRM)	319	Risk Management Methodology	319
Integrasi Manajemen Risiko Mutu		Integration of Quality Risk	
Ke Dalam Kegiatan Industri dan		Management Into Industry and	
Badan POM.....	320	NADFC Operations.....	320
GLOSARIUM	322	GLOSARIUM.....	322

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

PRINSIP

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

UMUM

1. Pada pembuatan obat, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, atau memulihkan atau memelihara kesehatan.
2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yang terlibat.
3. Pemastian mutu suatu obat tidak hanya mengandalkan pada pelaksanaan pengujian tertentu saja; namun obat hendaklah dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau secara cermat.
4. CPOB ini merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai.
5. Badan Pengawas Obat dan Makanan

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR MEDICINAL PRODUCTS

INTRODUCTION

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 processes, building, equipment and personnel involved.
3. Sole reliance should not be placed on any test for assurance of quality. All products should be manufactured under carefully controlled and monitored conditions.
4. 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.
5. National Agency of Drug and Food

- (Badan POM) hendaklah menggunakan Pedoman ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOB hendaklah dibuat minimal sejalan dengan Pedoman ini.
6. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
 7. Selain aspek umum yang tercakup dalam Pedoman ini, dipadukan juga serangkaian pedoman suplemen untuk aspek tertentu yang hanya berlaku untuk industri farmasi yang aktivitasnya berkaitan.
 8. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.
 9. Pada pedoman ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari obat serta pengawasan terkait.
 10. Cara lain selain tercantum di dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip Pedoman ini. Pedoman ini bukanlah bermaksud untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat Pemastian Mutu sekurang-kurangnya ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam Pedoman ini.
 11. Pada pedoman ini istilah “**hendaklah**” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut pedoman lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.
 - Control (NADFC) 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.
 6. These standards are also intended to serve manufacturers as basis for elaboration of specific rules adapted to their individual needs.
 7. In addition to general matters of Good Manufacturing Practices outlined in the chapters of this Guide, supplementary guidelines have been incorporated. The purpose of the supplementary guidelines on other subjects is to provide details about specific areas of activity which may not necessarily apply to all manufacturers.
 8. Herein apply to medicines and similar the standards set out products intended for human use.
 9. 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.
 10. It is recognized that there are acceptable methods, other than those described 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.
 11. 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 replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

BAB 1**MANAJEMEN MUTU****PRINSIP**

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

Unsur dasar manajemen mutu adalah:

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

Semua bagian sistem Pemastian Mutu hendaklah didukung dengan ketersediaan personil yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. Tambahan tanggung jawab legal hendaklah diberikan kepada kepala Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

CHAPTER 1**QUALITY MANAGEMENT****PRINCIPLE**

The Pharmaceutical industries must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the marketing authorization and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior/top management who determines the "Quality Policy", requires the participation and commitment by staff in all departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by the distributors. To reliably achieve the quality objective there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance incorporating Good Manufacturing Practice and thus Quality Control and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored.

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 Quality Assurance 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 (Quality Assurance).

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

PEMASTIAN MUTU

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

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

- a) desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan persyaratan CPOB;
- b) semua langkah produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan CPOB diterapkan;
- c) tanggung jawab manajerial diuraikan dengan jelas dalam uraian jabatan;
- d) pengaturan disiapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar;
- e) semua pengawasan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses lain serta dilakukan validasi;
- f) pengkajian terhadap semua dokumen terkait dengan proses, pengemasan dan pengujian tiap bets, dilakukan sebelum memberikan pengesahan pelulusan untuk distribusi produk jadi. Penilaian

1.1 The basic concepts of Quality Assurance, Good Manufacturing Practices, Quality Control and Quality Risk Management are inter-related aspects of quality management. They are described here in order to emphasize their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

QUALITY ASSURANCE

1.2 Quality Assurance 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 organized arrangements made with the object of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practices plus other factors outside the scope of this Guide such as product design and development.

The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

- a) medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of GMP;
- b) production and control operations are clearly specified and GMP adopted;
- c) managerial responsibilities are clearly specified in job description;
- d) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;
- e) all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;
- f) all documentation relating to the batch processing, packaging and testing of each batch of finished product has been reviewed before authorizing release for distribution, assessment should embrace all

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

relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing (including, packaging) documentation an assessment of deviations from specified procedures, compliance with Finished Product Specification, and examination of the final finished pack;

- g) medicinal products are not sold or supplied before the head of Quality Management (Quality Assurance) has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorization and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;
- h) 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;
- i) there is a procedure for self inspection and/or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system;
- j) suppliers of starting materials and packaging materials are evaluated and approved to meet the company's established quality specifications;
- k) deviations are reported, investigated and recorded;
- l) there are systems of approving changes that may have an impact on product quality;
- m) reprocessing procedures for products are evaluated and approved; and
- n) regular evaluations of the quality of medicinal products are conducted with the objective of verifying the consistency of the process and ensuring its continuous improvement.

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)

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

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

- a) semua proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan;
- b) tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan divalidasi;
- c) tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB termasuk:
 - personil yang terkualifikasi dan terlatih;
 - bangunan dan sarana dengan luas yang memadai;
 - peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
 - bahan, wadah dan label yang benar;
 - prosedur dan instruksi yang disetujui; dan
 - tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai.
- d) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia;
- e) operator memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar;
- f) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

1.3 GMP is that part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization and product specification.

GMP 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, control and supports and their significant changes are validated;
- c) all necessary facilities for GMP are provided including :
 - appropriately qualified and trained personnel;
 - adequate premises and space;
 - suitable equipment and services;
 - correct materials, containers and labels;
 - approved procedures and instructions; 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) operators are trained to carry out procedures correctly;
- 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

- benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;
- g) catatan pembuatan termasuk distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap, disimpan secara komprehensif dan dalam bentuk yang mudah diakses;
 - h) penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat;
 - i) tersedia sistem penarikan kembali bets obat manapun dari peredaran; dan
 - j) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat dan pencegahan pengulangan kembali keluhan.

PENGAWASAN MUTU

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

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

Persyaratan dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- a) sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan

quality of the product was as expected. Any deviation is fully recorded and investigated;

- g) records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;
- h) the storage and distribution (wholesaling) of the products minimizes any risk to their quality;
- i) a system is available to recall any batch of product, from sale or supply; and
- j) complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent re-occurrence.

QUALITY CONTROL

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

Each manufacturer should have a quality control function. The quality control function should be independent of other departments. Adequate resources must be available to ensure that all the quality control arrangements are effectively and reliably carried out.

The basic requirements of Quality Control are that:

- a) adequate facilities, trained personnel and approved procedures are

- prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesuai dengan tujuan CPOB;
- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yang disetujui oleh Pengawasan Mutu;
 - c) metode pengujian disiapkan dan divalidasi;
 - d) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, inspeksi dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;
 - e) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang disetujui pada saat pendaftaran, dengan derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan diberi label yang benar;
 - f) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan analisis bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi secara formal dinilai dan dibandingkan terhadap spesifikasi; dan
 - g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir kecuali untuk kemasan yang besar.

Pengawasan Mutu secara menyeluruh juga mempunyai tugas lain, antara lain menetapkan, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengevaluasi,

available for sampling, inspecting 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 personnel and by methods approved by Quality Control;
- c) test methods are established and 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 pharmaceutical ingredients (APIs) complying with the qualitative and quantitative composition of the marketing authorization, are of the purity required, and are enclosed within their proper container and correctly labeled;
- f) records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification; and
- g) sufficient reference samples of starting materials and products are retained to permit future examination of the product if necessary and that the product is retained in its final pack unless exceptionally large packs are produced.

Quality Control as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, to evaluate, maintain, and store the reference

mengawasi, dan menyimpan baku pembanding, memastikan kebenaran label wadah bahan dan produk, memastikan bahwa stabilitas dari zat aktif dan produk jadi dipantau, mengambil bagian dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk, dan ikut mengambil bagian dalam pemantauan lingkungan. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis dan dicatat.

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

PENGKAJIAN MUTU PRODUK

- 1.5 Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dari spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi, untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Pengkajian mutu produk secara berkala biasanya dilakukan tiap tahun dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan hasil kajian ulang sebelumnya dan hendaklah meliputi paling sedikit:
- a) kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru;
 - b) kajian terhadap pengawasan selama-proses yang kritis dan hasil pengujian produk jadi;
 - c) kajian terhadap semua bahan yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;
 - d) kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian yang signifikan, dan efektivitas hasil tindakan perbaikan dan pencegahan;
 - e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau

standards for substances, to ensure the correct labeling of containers of materials and products, to ensure that the stability of the active pharmaceutical ingredients and products is monitored, to participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, and to participate in environmental monitoring. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and recorded.

Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

PRODUCT QUALITY REVIEW

- 1.5 Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed 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 products 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) review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources;
 - b) review of critical in-process controls and finished product results;
 - c) review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
 - d) review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken;
 - e) review of all changes carried out to the processes or analytical methods;

- metode analisis;
- f) kajian terhadap variasi yang diajukan, disetujui, ditolak dari dokumen registrasi yang telah disetujui termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor;
 - g) kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan;
 - h) kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan dan penarikan obat yang terkait dengan mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;
 - i) kajian kelayakan terhadap tindakan perbaikan proses produk atau peralatan yang sebelumnya;
 - j) kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran;
 - k) status kualifikasi peralatan dan sarana yang relevan misal sistem tata udara (HVAC), air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan
 - l) kajian terhadap Kesepakatan Teknis untuk memastikannya selalu mutakhir.

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

- f) a review of Marketing Authorization variations submitted/ granted/ refused, including those for third country (export only) dossiers;
- g) review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
- h) review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
- i) review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;
- j) for new marketing authorizations and variations to marketing authorizations, a review of post-marketing commitments;
- k) qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.; and
- l) review of Technical Agreements to ensure that they are up to date.

The manufacturer should evaluate the results of this review and an assessment should be made whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. 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.

MANAJEMEN RISIKO MUTU

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

Lebih lanjut, lihat Aneks 14 Manajemen Risiko Mutu.

QUALITY RISK MANAGEMENT

- 1.6 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control and review of risks to the quality of medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.
- 1.7 The quality risk management should ensure that:
- a) the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patients;
 - b) the level of effort, formality and documentation of quality risk management process is commensurate with the level of risk.

Further more, see Annex 14 Quality Risk Management.

BAB 2

PERSONALIA

PRINSIP

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

UMUM

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

PERSONIL KUNCI

- 2.3 Personil Kunci mencakup kepala bagian Produksi, kepala bagian Pengawasan Mutu dan kepala bagian Manajemen

CHAPTER 2

PERSONNEL

PRINCIPLE

The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and 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 Practices that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instruction relevant to their needs.

GENERAL

- 2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. 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 organization chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their 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 Practices.

KEY PERSONNEL

- 2.3 Key Personnel includes the Head of Production, the head of Quality Control, and the head of Quality Management

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

ORGANISASI, KUALIFIKASI DAN TANGGUNG JAWAB

- 2.4 Struktur organisasi industri farmasi hendaklah sedemikian rupa sehingga bagian produksi, pengawasan mutu, manajemen mutu (pemastian mutu) dipimpin oleh orang yang berbeda serta tidak saling bertanggung jawab satu terhadap yang lain. Masing-masing personil hendaklah diberi wewenang penuh dan sarana yang memadai yang diperlukan untuk dapat melaksanakan tugasnya secara efektif. Hendaklah personil tersebut tidak mempunyai kepentingan lain di luar organisasi yang dapat menghambat atau membatasi kewajibannya dalam melaksanakan tanggung jawab atau yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial.
- 2.5 Kepala bagian Produksi hendaklah seorang apoteker yang terdaftar dan terkualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dalam bidang pembuatan obat dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Produksi hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam produksi obat, termasuk:
- memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
 - memberikan persetujuan petunjuk kerja yang terkait dengan produksi dan memastikan bahwa petunjuk kerja diterapkan secara tepat;

(Quality Assurance). Normally key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control as well as Quality Management (Quality Assurance) must be independent from each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in Sections 2.5, 2.6, and 2.7.

ORGANIZATION, QUALIFICATION AND RESPONSIBILITIES

- 2.4 The organizational structure of the manufacturer shall be such that production, quality control and quality management (quality assurance) are headed by different persons, neither of whom shall be responsible to the other. Each should be given full authority and facilities necessary to execute his/her duties effectively. Neither should have any interests outside the manufacturer's organization that prevent or restrict their devotion to the assigned responsibilities or which may be considered to entail a conflict of personal or financial interest.
- 2.5 The head of Production should be a qualified pharmacist. He/she should be adequately trained and possess good practical experience in the field of pharmaceutical manufacture and managerial skill, which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Production should have full authority and responsibility to manage production of medicinal products, including:
- to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
 - to approve the instructions relating to production operations and ensure their strict implementation;

- c) memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh kepala bagian Produksi sebelum diserahkan kepada kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu);
- d) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
- e) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan
- f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

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

- 2.6 Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah seorang apoteker terkualifikasi dan memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam pengawasan mutu, termasuk:
- a) menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
 - b) memastikan bahwa seluruh pengujian yang diperlukan telah dilaksanakan;
 - c) memberi persetujuan terhadap spesifikasi, petunjuk kerja pengambilan sampel, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lain;
 - d) memberi persetujuan dan memantau semua analisis berdasarkan kontrak;
 - e) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu;
 - f) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan

- c) to ensure that the production records are evaluated and signed by the head of Production before they are sent to the Quality Management department;
- d) to check the maintenance of his/her 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/her department personnel is carried out and adapted according to need.

Additionally the head of Production should have other responsibilities which he/she should share with the head of Quality Control (see Section 2.8) and the person responsible for engineering relating to quality.

- 2.6 The head of Quality Control should be a qualified pharmacist. He/she should have adequate training and practical experiences which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Quality Control should be given full authority and responsibility in all quality control duties, including:
- a) to approve or reject, as he/she sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products;
 - b) to ensure that all necessary testings are carried out;
 - c) to approve specifications, sampling instructions, test methods and other quality control procedures;
 - d) to approve and monitor any contract analysis;
 - e) to check the maintenance of his/her department, premises and equipment;
 - f) to ensure that the appropriate validations are done;

- g) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.
- Tugas lain departemen Pengawasan Mutu dirangkum pada Bab 7 Pengawasan Mutu.
- 2.7 Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah seorang apoteker yang terdaftar dan terkualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh untuk melaksanakan tugas yang berhubungan dengan sistem mutu/pemastian mutu, termasuk:
- a) memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;
 - b) ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan manual mutu perusahaan;
 - c) memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala;
 - d) melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pengawasan Mutu;
 - e) memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);
 - f) memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi;
 - g) memastikan pemenuhan persyaratan teknik atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
 - h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets; dan
 - i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait.
- 2.8 Masing-masing kepala bagian Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama dalam menerapkan semua aspek yang
- g) to ensure that the required initial and continuing training of his/her department personnel is carried out and adapted according to need.
- Other duties of the Quality Control Department are summarized in Chapter 7 Quality Control.
- 2.7 The head of Quality Management (Quality Assurance) should be a qualified pharmacist. He/she should have adequate training and practical experiences which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Quality Management (Quality Assurance) should be given full authority and responsibility in all quality system / assurance duties, including:
- 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 or the National Agency of Drug and Food Control (NADFC) related to the quality of finished products
 - h) to evaluate/review batch records; and
 - i) to approve or reject, as he/she sees fit, finished products for sale.
- 2.8 The heads of Production, Quality Control and Quality Management (Quality Assurance) generally have some shared, or jointly exercised responsibilities relating to quality.

berkaitan dengan mutu, yang berdasarkan peraturan Badan POM mencakup:

- a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain, termasuk amandemen;
- b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan obat;
- c) higiene pabrik;
- d) validasi proses;
- e) pelatihan;
- f) persetujuan dan pemantauan terhadap pemasok bahan;
- g) persetujuan dan pemantauan terhadap pembuat obat berdasarkan kontrak;
- h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
- i) penyimpanan catatan;
- j) pemantauan pemenuhan terhadap persyaratan CPOB;
- k) inspeksi, penyelidikan dan pengambilan sampel, untuk
- l) pemantauan faktor yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.

PELATIHAN

2.9 Industri farmasi hendaklah memberikan pelatihan bagi seluruh personil yang karena tugasnya harus berada di dalam area produksi, gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personil teknik, perawatan dan petugas kebersihan), dan bagi personil lain yang kegiatannya dapat berdampak pada mutu produk.

2.10 Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik CPOB, personil baru hendaklah mendapat pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektifitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui kepala bagian masing-masing. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.

These may include, subject to any NADFC regulations:

- a) the authorization 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;
- 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 GMP;
- k) the inspection, investigation, and taking samples, in order to
- l) monitor factors which may affect product quality.

TRAINING

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

2.10 Beside the basic training on the theory and practice of 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 or the head of Quality Control, or both of them, as appropriate. Training records should be kept.

- | | |
|--|--|
| 2.11 Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personil yang bekerja di area dimana pencemaran merupakan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik atau bersifat sensitiasi. | 2.11 Personnel working in areas where contamination is hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training. |
| 2.12 Pengunjung atau personil yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat. | 2.12 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. |
| 2.13 Konsep Pemastian Mutu dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan. | 2.13 The concept of Quality Assurance and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during training sessions. |
| 2.14 Pelatihan hendaklah diberikan oleh orang yang terkualifikasi. | 2.14 Training should be conducted by qualified individuals. |

BAB 3

BANGUNAN DAN FASILITAS

PRINSIP

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

UMUM

- 3.1 Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran dari lingkungan sekelilingnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap pencemaran tersebut.
- 3.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang penggerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang penggerat dan hama.
- 3.3 Bangunan dan fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah disimpan.

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 dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dirawat dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta perawatan bangunan dan fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak memengaruhi mutu obat.
- 3.5 Tenaga listrik, lampu penerangan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak yang merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap produk selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap ketepatan / ketelitian fungsi dari peralatan.
- 3.6 Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan :
- a) kompatibilitas dengan kegiatan produksi lain yang mungkin dilakukan di dalam sarana yang sama atau sarana yang berdampingan; dan
 - b) pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personil dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.7 Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personil yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personil yang tidak bekerja di area tersebut.
- 3.8 Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di area yang ditentukan:
- penerimaan bahan;
 - karantina barang masuk;
 - penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
 - penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
 - pengolahan;
 - pencucian peralatan;
 - penyimpanan peralatan;
- 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;
 - equipment storage;

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

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

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.

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.

AREA PRODUKSI

3.10 Untuk memperkecil risiko bahaya medis yang serius akibat terjadi pencemaran silang, suatu sarana khusus dan *self-contained* harus disediakan untuk produksi obat tertentu seperti produk yang dapat menimbulkan sensitasi tinggi (misal golongan penisilin) atau preparat biologis (misal mikroorganisme hidup). Produk lain seperti antibiotik tertentu, hormon tertentu (misal hormon seks), sitotoksika tertentu, produk mengandung bahan aktif tertentu berpotensi tinggi, dan produk nonobat hendaklah diproduksi di bangunan terpisah. Dalam kasus pengecualian, bagi produk tersebut di atas, prinsip memproduksi bets produk secara '*campaign*' di dalam fasilitas yang sama dapat dibenarkan asal telah mengambil tindakan pencegahan yang spesifik dan validasi yang diperlukan telah dilakukan.

3.11 Pembuatan produk yang diklasifikasikan sebagai racun seperti pestisida dan herbisida tidak boleh dibuat di fasilitas pembuatan produk obat.

3.12 Tata letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:

- a) memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling

PRODUCTION AREAS

3.10 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live organisms). The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones (e.g. sex hormones), certain cytotoxics, certain highly active drugs, and non-medicinal products, should be conducted in separate buildings. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be excepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made.

3.11 The production of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.

3.12 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

- berhubungan antara satu ruangan dengan ruangan lain mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;
- b) mencegah kesesakan dan ketidakteraturan; dan
 - c) memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif terlaksana.
- 3.13 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses hendaklah memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara teratur dan sesuai dengan alur proses, sehingga dapat memperkecil risiko terjadi kekeliruan antara produk obat atau komponen obat yang berbeda, mencegah pencemaran silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan tahapan proses produksi atau pengawasan.
- 3.14 Permukaan dinding, lantai dan langit-langit bagian dalam ruangan di mana terdapat bahan baku dan bahan pengemas primer, produk antara atau produk ruahan yang terpapar ke lingkungan hendaklah halus, bebas retak dan sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memungkinkan pelaksanaan pembersihan (bila perlu disinfeksi) yang mudah dan efektif.
- 3.15 Konstruksi lantai di area pengolahan hendaklah dibuat dari bahan kedap air, permukaannya rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat dan efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan hendaklah berbentuk lengkungan.
- 3.16 Pipa, fitting lampu, titik ventilasi dan instalasi sarana penunjang lain hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindarkan pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan perawatan, sedapat mungkin instalasi sarana penunjang seperti ini hendaklah dapat diakses dari luar area pengolahan.
- 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.
- 3.13 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.
- 3.14 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.
- 3.15 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.
- 3.16 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.

- 3.17 Pipa yang terpasang di dalam ruangan tidak boleh menempel pada dinding tetapi digantungkan dengan menggunakan siku-siku pada jarak cukup untuk memudahkan pembersihan menyeluruh.
- 3.18 Pemasangan rangka atap, pipa dan saluran udara di dalam ruangan hendaklah dihindarkan. Apabila tidak terhindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut hendaklah dibuat dan diikuti.
- 3.19 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran terhadap produk.
- 3.20 Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, didesain dan dilengkapi bak kontrol untuk mencegah alir balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu hendaklah dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.
- 3.21 Area produksi hendaklah diventilasi secara efektif dengan menggunakan sistem pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah pencemaran dan pencemaran silang, pengendali suhu dan, bila perlu, pengendali kelembaban udara sesuai kebutuhan produk yang diproses dan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dampaknya terhadap lingkungan luar pabrik. Area produksi hendaklah dipantau secara teratur baik selama ada maupun tidak ada kegiatan produksi untuk memastikan pemenuhan terhadap spesifikasi yang dirancang sebelumnya.
- 3.17 Exposed pipes should not touch walls but be suspended from or be supported by brackets, sufficiently separated to allow thorough cleaning.
- 3.18 Exposed overhead roof joints, pipes and ducts should be avoided. Where they are unavoidable, special cleaning procedures and schedules should be prepared and followed.
- 3.19 Air intakes and exhausts, and associated pipe work and ducting should be installed in such a way to avoid product contamination.
- 3.20 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.
- 3.21 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 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.

KLASIFIKASI KEBERSIHAN RUANG PEMBUATAN OBAT

- 3.22 Tingkat kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat hendaklah diklasifikasikan sesuai dengan jumlah

ROOM CLEANLINESS CLASSIFICATION FOR MANUFACTURE OF MEDICINAL PRODUCTS

- 3.22 Classification should be clearly differentiated in accordance with the maximum permitted airborne particle

maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan sesuai tabel di bawah ini:

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

Catatan:

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

Kelas E adalah kelas kebersihan ruang untuk pembuatan produk nonsteril.

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

concentration for each grade given in the following table:

Grade	At rest		In operation	
	Maximum permitted number of particles/m ³			
	≥ 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
E	3,520,000	29,000	not defined	not defined

Note:

Grade A, B, C and D are clean room classification for the manufacture of sterile products.

Grade E is clean room classification for the manufacture of nonsterile products.

Other requirements for the manufacture of sterile products are summarized in Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

- 3.23 Ruangan lain yang tidak diklasifikasikan sesuai Butir 3.22 di atas, hendaklah dilindungi sesuai tingkat perlindungan yang diperlukan.
- 3.24 Area di mana dilakukan kegiatan yang menimbulkan debu (misalnya pada saat pengambilan sampel, penimbangan bahan atau produk, pencampuran dan pengolahan bahan atau produk, pengemasan produk kering), memerlukan sarana penunjang khusus untuk mencegah pencemaran silang dan memudahkan pembersihan.
- 3.25 Fasilitas pengemasan produk obat hendaklah didesain spesifik dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauan atau pencemaran silang.
- 3.26 Area produksi hendaklah mendapat penerangan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.
- 3.23 Other rooms that are not classified following Section 3.22 above, should be protected according to the required protection level.
- 3.24 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.
- 3.25 Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.
- 3.26 Productions areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.

- 3.27 Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi obat.
- 3.28 Pintu area produksi yang berhubungan langsung ke lingkungan luar, seperti pintu bantuan kebakaran, hendaklah ditutup rapat. Pintu tersebut hendaklah diamankan sedemikian rupa sehingga hanya dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai pintu ke luar. Pintu di dalam area produksi yang berfungsi sebagai barier terhadap pencemaran silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.
- 3.27 In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production.
- 3.28 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

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

3.30 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; terutama area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat penerangan yang cukup serta dipelihara dalam batas suhu yang ditetapkan.

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

3.32 Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk

STORAGE AREAS

3.29 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.

3.30 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.

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

3.32 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

- kebutuhan pembersihan wadah barang bila perlu sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.
- 3.33 Apabila status karantina dipastikan dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personil yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.
- 3.34 Hendaklah disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran atau pencemaran silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.
- 3.35 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik kembali atau yang dikembalikan.
- 3.36 Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotik, obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan hendaklah disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotik dan obat berbahaya lain hendaklah disimpan di tempat terkunci.
- 3.37 Bahan pengemas cetakan merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran produk menurut penandaannya. Perhatian khusus hendaklah diberikan dalam penyimpanan bahan ini agar terjamin keamanannya. Bahan label hendaklah disimpan di tempat terkunci.
- storage.
- 3.33 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.
- 3.34 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.
- 3.35 Segregated and locked areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials and products.
- 3.36 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.
- 3.37 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

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

SARANA PENDUKUNG

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

QUALITY CONTROL AREAS

- 3.38 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.
- 3.39 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.
- 3.40 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.
- 3.41 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.

ANCILLARY AREAS

- 3.42 Rest and refreshment rooms should be separated from production and quality control laboratory areas.
- 3.43 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 should be directly connected to but separated from production areas.

- dengan area produksi namun letaknya terpisah.
- 3.44 Sedapat mungkin letak bengkel perbaikan dan perawatan peralatan terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, asesoris mesin dan perkakas bengkel disimpan di area produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan alat tersebut.
- 3.45 Sarana pemeliharaan hewan hendaklah diisolasi dengan baik terhadap area lain dan dilengkapi pintu masuk terpisah (akses hewan) serta unit pengendali udara yang terpisah.
- 3.44 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.
- 3.45 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

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

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

DESAIN DAN KONSTRUKSI

- 4.1 Peralatan manufaktur hendaklah didesain, ditempatkan dan dirawat sesuai dengan tujuannya.
- 4.2 Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar batas yang ditentukan.
- 4.3 Bahan yang diperlukan untuk pengoperasian alat khusus, misalnya pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan dengan bahan yang sedang diolah sehingga tidak memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, produk antara ataupun produk jadi.
- 4.4 Peralatan tidak boleh merusak produk akibat katup bocor, tetesan pelumas dan hal sejenis atau karena perbaikan, perawatan, modifikasi dan adaptasi yang tidak tepat.
- 4.5 Peralatan manufaktur hendaklah didesain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut hendaklah dibersihkan sesuai prosedur

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

- tertulis yang rinci serta disimpan dalam keadaan bersih dan kering.
- 4.6 Peralatan pencucian dan pembersihan hendaklah dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber pencemaran.
- 4.7 Peralatan produksi yang digunakan hendaklah tidak berakibat buruk pada produk. Bagian alat produksi yang bersentuhan dengan produk tidak boleh bersifat reaktif, aditif atau absorbtif yang dapat memengaruhi mutu dan berakibat buruk pada produk.
- 4.8 Semua peralatan khusus untuk pengolahan bahan mudah terbakar atau bahan kimia atau yang ditempatkan di area di mana digunakan bahan mudah terbakar, hendaklah dilengkapi dengan perlengkapan elektris yang kedap eksplosi serta dibumikan dengan benar.
- 4.9 Hendaklah tersedia alat timbang dan alat ukur dengan rentang dan ketelitian yang tepat untuk proses produksi dan pengawasan.
- 4.10 Peralatan untuk mengukur, menimbang, mencatat dan mengendalikan hendaklah dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut hendaklah disimpan.
- 4.11 Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi hendaklah tidak melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbes tidak boleh digunakan walaupun sesudahnya disaring kembali menggunakan filter khusus yang tidak melepaskan serat.
- 4.12 Pipa air suling, air deionisasi dan bila perlu pipa air lain untuk produksi hendaklah disanitasi sesuai prosedur tertulis. Prosedur tersebut hendaklah berisi rincian batas cemaran mikroba dan tindakan yang harus dilakukan.
- procedures and stored only in a clean and dry condition.
- 4.6 Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.
- 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 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 Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.
- 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 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 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.

PERAWATAN

- 4.19 Peralatan hendaklah dirawat sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau pencemaran yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- 4.20 Kegiatan perbaikan dan perawatan hendaklah tidak menimbulkan risiko terhadap mutu produk.

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.

MAINTENANCE

- 4.19 Equipment should be maintained at appropriate intervals to prevent malfunctions or contaminations which could alter the identity, quality, or purity of the product.
- 4.20 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

- | | |
|--|--|
| <p>4.21 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat pengukur suhu hendaklah dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.</p> <p>4.22 Prosedur tertulis untuk perawatan peralatan hendaklah dibuat dan dipatuhi.</p> <p>4.23 Pelaksanaan perawatan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat dituliskan dalam catatan bets.</p> <p>4.24 Peralatan dan alat bantu hendaklah dibersihkan, disimpan, dan bila perlu disanitasi dan disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau sisa bahan dari proses sebelumnya yang akan memengaruhi mutu produk termasuk produk antara di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang telah ditentukan.</p> <p>4.25 Bila peralatan digunakan untuk produksi produk dan produk antara yang sama secara berurutan atau secara kampanye, peralatan hendaklah dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: hasil urai atau tingkat mikroba yang melebihi batas).</p> <p>4.26 Peralatan umum (tidak didedikasikan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi-silang.</p> <p>4.27 Peralatan hendaklah diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.</p> <p>4.28 Buku log untuk peralatan utama dan kritis hendaklah dibuat untuk pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan</p> | <p>4.21 Coolants, lubricants and other chemicals such as thermal probe solutions should be evaluated and approved by a formal process.</p> <p>4.22 Written procedures should be established and followed for maintenance of equipment.</p> <p>4.23 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.</p> <p>4.24 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.</p> <p>4.25 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same product and intermediates, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent buildup and carryover of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of microorganisms).</p> <p>4.26 Non-dedicated equipment should be cleaned between productions of different products to prevent cross-contamination.</p> <p>4.27 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.</p> <p>4.28 Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, cleaning,</p> |
|--|--|

yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personil yang melakukan kegiatan tersebut.

including the dates and identity of people who carried these operations out.

BAB 5**SANITASI DAN HIGIENE****PRINSIP**

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

HIGIENE PERORANGAN

- 5.1 Tiap personil yang masuk ke area pembuatan hendaklah mengenakan pakaian pelindung yang sesuai dengan kegiatan yang dilaksanakannya.
- 5.2 Prosedur higiene perorangan termasuk persyaratan untuk mengenakan pakaian pelindung hendaklah diberlakukan bagi semua personil yang memasuki area produksi, baik karyawan purnawaktu, paruhwaktu atau bukan karyawan yang berada di area pabrik, misal karyawan kontraktor, pengunjung, anggota manajemen senior dan inspektur.
- 5.3 Untuk menjamin perlindungan produk dari pencemaran dan untuk keselamatan personil, hendaklah personil mengenakan pakaian pelindung yang bersih dan sesuai dengan tugasnya termasuk penutup rambut. Pakaian kerja kotor dan lap pembersih kotor (yang dapat dipakai ulang) hendaklah disimpan dalam wadah tertutup hingga saat pencucian, dan bila perlu, didisinfeksi atau disterilisasi.
- 5.4 Program higiene yang rinci hendaklah

CHAPTER 5**SANITATION AND HYGIENE****PRINCIPLE**

High level or sanitation and hygiene should be practiced in every aspect of manufacturing medicinal products. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production materials and containers, products for cleaning and disinfection, 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.

PERSONAL HYGIENE

- 5.1 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.
- 5.2 Personal hygiene procedures including requirement of using protective clothing should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees on company property, e.g. contractor's employees, visitors, senior management and inspectors.
- 5.3 To assure protection of the product from contaminations as well as the safety of the personnel, they should wear clean body-coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Soiled uniforms and soiled cleaning cloths (if reusable) should be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.
- 5.4 Detailed hygiene programmes should be

- dibuat dan diadaptasikan terhadap berbagai kebutuhan di dalam area pembuatan. Program tersebut hendaklah mencakup prosedur yang berkaitan dengan kesehatan, praktik higiene dan pakaian pelindung personil. Prosedur hendaklah dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personil yang bertugas di area produksi dan pengawasan. Program higiene hendaklah dipromosikan oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan.
- 5.5 Semua personil hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut. Merupakan suatu kewajiban bagi industri agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa keadaan kesehatan personil yang dapat memengaruhi mutu produk diberitahukan kepada manajemen industri. Sesudah pemeriksaan kesehatan awal hendaklah dilakukan pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personil secara berkala. Petugas pemeriksa visual hendaklah menjalani pemeriksaan mata secara berkala.
- 5.6 Semua personil hendaklah menerapkan higiene perorangan yang baik. Hendaklah mereka dilatih mengenai penerapan higiene perorangan. Semua personil yang berhubungan dengan proses pembuatan hendaklah memerhatikan tingkat higiene perorangan yang tinggi.
- 5.7 Tiap personil yang mengidap penyakit atau menderita luka terbuka yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang menangani bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses dan obat jadi sampai kondisi personil tersebut dipertimbangkan tidak lagi menimbulkan risiko.
- 5.8 Semua personil hendaklah diperintahkan dan didorong untuk melaporkan kepada atasan langsung tiap keadaan (pabrik, peralatan atau personil) yang menurut penilaian mereka dapat merugikan produk.
- established and adapted to the different needs within the manufacturing area. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be 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.
- 5.5 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 periodically for the work and personal health. Visual inspectors should also undergo periodic eye examination.
- 5.6 All personnel should practise good personal hygiene. They should be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene should be observed by all those concerned with the manufacturing processes.
- 5.7 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials, and medicinal products until the condition is no longer judged to be a risk.
- 5.8 All personnel should be instructed and encouraged to report to their immediate supervisor any condition (plant, equipment or personnel) that they consider may adversely affect the products.

- | | |
|--|--|
| <p>5.9 Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terbuka, bahan pengemas primer dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.</p> <p>5.10 Personil hendaklah diinstruksikan supaya menggunakan sarana mencuci tangan dan mencuci tangannya sebelum memasuki area produksi. Untuk tujuan itu perlu dipasang poster yang sesuai.</p> <p>5.11 Merokok, makan, minum, mengunyah, memelihara tanaman, menyimpan makanan, minuman, bahan untuk merokok atau obat pribadi hanya diperbolehkan di area tertentu dan dilarang dalam area produksi, laboratorium, area gudang dan area lain yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.</p> <p>5.12 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1. Pembuatan Produk Steril.</p> | <p>5.9 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed starting materials, intermediate and bulk products, primary packaging materials as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.</p> <p>5.10 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities and to wash their hands before entering production areas. Signs to this effect should be posted.</p> <p>5.11 Smoking, eating, drinking, chewing or keeping plant, storage of food, drink, smoking material or personal medicines should be restricted to specific areas and not permitted in production, laboratory, storage areas and other areas where they might adversely influence product quality.</p> <p>5.12 Special requirements for sterile products are covered in Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products</p> |
|--|--|

SANITASI BANGUNAN DAN FASILITAS

- 5.13 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 5.14 Hendaklah tersedia dalam jumlah yang cukup sarana toilet dengan ventilasi yang baik dan tempat cuci bagi personil yang letaknya mudah diakses dari area pembuatan.
- 5.15 Hendaklah disediakan sarana yang memadai untuk penyimpanan pakaian personil dan milik pribadinya di tempat yang tepat.
- 5.16 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Sarana ini hendaklah memenuhi standar saniter.

PREMISES SANITATION

- 5.13 Premises used for manufacturing medicinal products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.
- 5.14 Adequate employee's washing and well ventilated toilet facilities should be provided and easily accessible to manufacturing areas.
- 5.15 Suitable facilities should be provided in appropriate locations, for storage of employee clothing and personal property.
- 5.16 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.

- 5.17 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.
- 5.18 Rodenticida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mencemari peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 5.19 Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodenticida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah pencemaran terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodenticida, insektisida dan fungisida hendaklah tidak digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.
- 5.20 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan sarana dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.
- 5.21 Prosedur sanitasi hendaklah berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purnawaktu selama pekerjaan operasional biasa.
- 5.22 Segala praktik tidak higienis di area pembuatan atau area lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu produk, hendaklah dilarang.
- 5.23 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1. Pembuatan Produk Steril.
- 5.17 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.
- 5.18 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials should not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.
- 5.19 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.
- 5.20 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.
- 5.21 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.
- 5.22 Any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden.
- 5.23 Special requirements for sterile products are covered in Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

- 5.24 Setelah digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan baik bagian luar maupun bagian dalam sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari bets sebelumnya telah dihilangkan.
- 5.25 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko pencemaran produk.
- 5.26 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.
- 5.27 Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini hendaklah dirancang agar pencemaran peralatan oleh agens pembersih atau sanitasi dapat dicegah. Prosedur ini setidaknya meliputi penanggung jawab pembersihan, jadwal, metode, peralatan dan bahan yang dipakai dalam pembersihan serta metode pembongkaran dan perakitan kembali peralatan yang mungkin diperlukan untuk memastikan pembersihan yang benar terlaksana. Jika perlu, prosedur juga meliputi sterilisasi peralatan, penghilangan identitas bets sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap pencemaran sebelum digunakan.
- 5.28 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan inspeksi sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.

EQUIPMENT CLEANING AND SANITATION

- 5.24 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.
- 5.25 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.
- 5.26 Cleaning and storing of mobile equipment and storing of cleaning materials should be done in rooms separated from processing areas.
- 5.27 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.
- 5.28 Record of cleaning, sanitizing, sterilization and inspection prior to use should be kept properly.

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

VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN DAN SANITASI

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

- a) Penanggung jawab untuk pembersihan alat;
- b) Jadwal pembersihan, termasuk sanitasi, bila perlu;
- c) Deskripsi lengkap dari metode pembersihan dan bahan pembersih yang digunakan termasuk pengenceran bahan pembersih yang digunakan;
- d) Instruksi pembongkaran dan pemasangan kembali tiap bagian alat, bila perlu, untuk memastikan pembersihan yang benar;
- e) Instruksi untuk menghilangkan atau meniadakan identitas bents sebelumnya;
- f) Instruksi untuk melindungi alat yang sudah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan;
- g) Inspeksi kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
- h) Menetapkan jangka waktu maksimum yang sesuai untuk pelaksanaan pembersihan alat setelah selesai digunakan produksi.

5.31 Tanpa kecuali, prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene hendaklah divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk memastikan efektivitas prosedur

5.29 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.

VALIDATION OF CLEANING AND SANITATION PROCEDURES

5.30 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.

5.31 In all instances, the cleaning sanitation and hygiene procedures should be validated and periodically assessed to ensure that the effectiveness of the

memenuhi persyaratan.

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

procedures meet the requirements.

- 5.32 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.

BAB 6**PRODUKSI****PRINSIP**

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

UMUM

- 6.1 Produksi hendaklah dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten.
- 6.2 Penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- 6.3 Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaianya dengan pesanan. Wadah hendaklah dibersihkan dimana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.
- 6.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 6.5 Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.

CHAPTER 6**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

- 6.1 Production should be performed and supervised by competent people.
- 6.2 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.
- 6.3 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.
- 6.4 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.
- 6.5 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.

6.6	Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penerimaan bahan awal.	6.6	Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.
6.7	Semua bahan dan produk jadi hendaklah disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara teratur untuk memudahkan segregasi antar bets dan rotasi stok.	6.7	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.
6.8	Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.	6.8	Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.
6.9	Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau bergantian dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.	6.9	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.
6.10	Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba atau pencemaran lain pada tiap tahap pengolahan.	6.10	At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.
6.11	Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.	6.11	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 active or sensitising materials.
6.12	Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai hendaklah diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini hendaklah juga menyebutkan tahapan proses produksi.	6.12	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.
6.13	Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label yang berwarna	6.13	Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often

	sering kali sangat membantu untuk menunjukkan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).		helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean, etc).
6.14	Pemeriksaan perlu dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar.	6.14	Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner.
6.15	Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada persetujuan tertulis dari kepala bagian Pemastian Mutu dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.	6.15	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.
6.16	Akses ke fasilitas produksi hendaklah dibatasi hanya untuk personil yang berwenang.	6.16	Access to production premises should be restricted to authorised personnel.
6.17	Pada umumnya pembuatan produk nonobat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk produk obat.	6.17	Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of medicinal products.

BAHAN AWAL

- 6.18 Pembelian bahan awal adalah suatu aktifitas penting dan oleh karena itu hendaklah melibatkan staf yang mempunyai pengetahuan khusus dan menyeluruh perihal pemasok.
- 6.19 Pembelian bahan awal hendaklah hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan, dan bila memungkinkan, langsung dari produsen. Dianjurkan agar spesifikasi yang dibuat oleh pabrik pembuat untuk bahan awal dibicarakan dengan pemasok. Sangat menguntungkan bila semua aspek produksi dan pengawasan bahan awal tersebut, termasuk persyaratan penanganan, pemberian label dan pengemasan,

STARTING MATERIALS

- 6.18 The purchase of starting materials is an important operation which should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the suppliers.
- 6.19 Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements, as well as complaints

	juga prosedur penanganan keluhan dan penolakan, dibicarakan dengan pabrik pembuat dan pemasok.		and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier.
6.20	Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa hendaklah dicatat. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal daluwarsa bila ada.	6.20	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.
6.21	Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi hendaklah tidak dipakai.	6.21	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.
6.22	Tiap pengiriman atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas pengiriman atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang pengiriman atau bets yang akan diperiksa.	6.22	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 records which will enable full details of the delivery or batch to be checked.
6.23	Apabila dalam satu pengiriman terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.	6.23	Different batches within one delivery should be regarded as separate batches for sampling, testing and release purposes.
6.24	Pada tiap penerimaan hendaklah dilakukan pemeriksaan visual tentang kondisi umum, keutuhan wadah dan segelnya, ceciran dan kemungkinan adanya kerusakan bahan, dan tentang kesesuaian catatan pengiriman dengan label dari pemasok. Sampel diambil oleh personil dan dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.	6.24	For each delivery should be visually checked on receipt for general condition, integrity of container(s) and seal, spillage and possible deterioration, and for correspondence between the delivery note and the supplier's labels and be sampled by personnel and methods approved by the head of Quality Control.
6.25	Wadah dari mana sampel bahan awal diambil hendaklah diberi identifikasi.	6.25	Bulk containers from which sample have been taken should be identified.
6.26	Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi.	6.26	The sample should be tested for compliance with the starting material

	Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri.	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.
6.27	Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu pengiriman berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.	6.27 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.
6.28	Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.	6.28 Deliveries of starting materials should be held in quarantine until approved and released for use on the authority of the head of Quality Control.
6.29	Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut: ➤ nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan; ➤ nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan; ➤ status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak); ➤ tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.	6.29 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information : ➤ the designated name of product 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); ➤ where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.
	Jika digunakan sistem penyimpanan terkomputerisasi yang divalidasi penuh, maka semua keterangan di atas tidak perlu ditampilkan dalam bentuk tulisan terbaca pada label.	When fully validated computerized storage systems are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label.
6.30	Untuk menjamin identitas isi bahan awal dari tiap wadah hendaklah dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya hendaklah diidentifikasi (Lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.18 – 7.19).	6.30 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 7.18 – 7.19).
6.31	Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan	6.31 Labels indicating status should only be attached to starting materials by

	<p>hanya oleh personil yang ditunjuk oleh kepala bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan). Bila status bahan mengalami perubahan, maka label penunjuk status hendaklah juga diubah.</p>		<p>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.</p>
6.32	Persediaan bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.	6.32	Stock of starting materials should be inspected at intervals to ensure that the containers are properly closed and labelled, and in good condition.
6.33	Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan yang boleh digunakan	6.33	Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their shelf-life should be used.
6.34	Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikendalikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya hendaklah disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.	6.34	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.
6.35	Penyerahan bahan awal hendaklah dilakukan hanya oleh personil yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan persediaan bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi persediaan dapat dilakukan.	6.35	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.
6.36	Penimbangan bahan awal hendaklah dilakukan oleh personil yang berwenang sesuai prosedur tertulis untuk memastikan bahan yang benar yang ditimbang atau diukur dengan akurat ke dalam wadah yang bersih dan diberi label dengan benar.	6.36	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.
6.37	Setiap bahan yang ditimbang atau diukur hendaklah diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.	6.37	Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

6.38	Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap batch hendaklah dikumpulkan dan diberi label jelas.	6.38	Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.
6.39	Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.	6.39	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.
6.40	Semua bahan awal yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang mencolok, ditempatkan terpisah dan dimusnahkan atau dikembalikan kepada pemasoknya.	6.40	All rejected starting materials should be conspicuously identified, placed separately and should be destroyed or returned to the supplier.

VALIDASI PROSES

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

PROCESS VALIDATION

- 6.41 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.
- 6.42 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.
- 6.43 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process should be validated.
- 6.44 Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

PENCEGAHAN PENCEMARAN SILANG

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

PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION

- 6.45 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of 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 contamination is likely to be most significant are those administered by injection, those given in large doses and/or over a long time.
- 6.46 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.
- 6.47 Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organizational measures, for example:
- production in separate building (required for products such as penicillins, sex hormones, certain cytotoxics, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals as well as blood products);
 - providing appropriate air-locks and air extraction;
 - minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
 - keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross-contamination are processed;

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ melaksanakan prosedur pembersihan dan dekontaminasi yang terbukti efektif, karena pembersihan alat yang tidak efektif umumnya merupakan sumber pencemaran silang; ➤ menggunakan sistem <i>self-contained</i>; ➤ pengujian residu dan menggunakan label status kebersihan pada alat. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of cross-contamination; ➤ using “self contained system”; ➤ testing for residues and use of cleaning status labels on equipment.
6.48	Tindakan pencegahan terhadap pencemaran silang dan efektifitasnya hendaklah diperiksa secara berkala sesuai prosedur yang ditetapkan.	6.48 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.
SISTEM PENOMORAN BETS/LOT		BATCH AND LOT NUMBERING SYSTEM
6.49	Hendaklah tersedia sistem yang menjelaskan secara rinci penomoran bets/lot dengan tujuan untuk memastikan bahwa tiap bets/lot produk antara, produk ruahan atau produk jadi dapat diidentifikasi.	6.49 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.
6.50	Sistem penomoran bets/lot yang digunakan pada tahap pengolahan dan tahap pengemasan hendaklah saling berkaitan.	6.50 A batch and lot numbering system applied to a processing stage and to the respective packaging stage should be relate to each other.
6.51	Sistem penomoran bets/lot hendaklah menjamin bahwa nomor bets/lot yang sama tidak dipakai secara berulang.	6.51 The batch and lot numbering system should be defined to assure that the same batch or lot number will not be repeatedly used.
6.52	Alokasi nomor bets/lot hendaklah segera dicatat dalam suatu buku log. Catatan tersebut hendaklah mencakup tanggal pemberian nomor, identitas produk dan ukuran bets/lot yang bersangkutan.	6.52 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 DAN PENYERAHAN	WEIGHING AND DISPENSING
6.53	Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan	6.53 The weighing or counting and dispensing of starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products are considered as part of the production

	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.		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.
6.54	Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan hendaklah tercakup dalam prosedur tertulis.	6.54	The method for handling, weighing, counting and dispensing starting materials, packaging materials, intermediate products, and bulk products should be included in written procedures.
6.55	Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, hendaklah didokumentasikan dengan benar.	6.55	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.
6.56	Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Pengawasan Mutu dan masih belum daluwarsa yang boleh diserahkan.	6.56	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.
6.57	Untuk menghindarkan terjadinya kecampurbauran, pencemaran silang, hilangnya identitas dan keraguan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu bets saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan hendaklah diangkut dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikutnya.	6.57	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.
6.58	Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal hendaklah diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.	6.58	Prior to weighing and dispensing each container of starting materials should be checked for proper labelling, including the approvals label from quality control.
6.59	Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan	6.59	Capacity, accuracy and precision of weighing and measuring equipment used should be appropriate to the

	jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.		amount of materials to be weighed or measured.
6.60	Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personil yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.	6.60	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.
6.61	Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dijaga kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril hendaklah ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).	6.61	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).
6.62	Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.	6.62	Weighing and dispensing operations should be carried out with suitably clean equipment.
6.63	Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke area produksi.	6.63	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.
6.64	Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap batch hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang jelas.	6.64	Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

PENGEMBALIAN

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

RETURNS

- 6.65 All starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products returned to storage areas should be properly documented and reconciled.
- 6.66 Starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products should not be returned to storage areas unless they meet their defined specification.

OPERASI PENGOLAHAN-PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN		PROCESSING OPERATIONS – INTERMIDIATES AND BULK PRODUCTS
6.67	Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.	6.67 All materials utilized in processing should be checked before use.
6.68	Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya kecampurbauran atau pencemaran silang.	6.68 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.
6.69	Kondisi lingkungan di area pengolahan hendaklah dipantau dan dikendalikan agar selalu berada pada tingkat yang dipersyaratkan untuk kegiatan pengolahan. Sebelum kegiatan pengolahan dimulai hendaklah diambil langkah untuk memastikan area pengolahan dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengolahan yang akan dilakukan.	6.69 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.
6.70	Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.	6.70 All equipment employed in processing should be checked before use. Equipment should be certified in writing as clean before use.
6.71	Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dipertanggungjawabkan dan dilaporkan.	6.71 All operations should be performed in accordance with the written procedures. Any deviation should be justified and reported.
6.72	Wadah dan tutup yang dipakai untuk bahan yang akan diolah, produk antara dan produk ruahan hendaklah bersih dan dibuat dari bahan yang tepat sifat dan jenisnya untuk melindungi produk atau bahan terhadap pencemaran atau kerusakan.	6.72 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.
6.73	Semua wadah dan peralatan yang berisi produk antara hendaklah diberi label dengan benar yang menunjukkan tahap pengolahan.	6.73 All containers and equipment holding intermediate products should be properly labelled as to identify the stage of processing. Before applying

	Sebelum label ditempelkan, semua penandaan terdahulu hendaklah dihilangkan.		the labels, all inappropriate labels or marks previously applied should be completely removed.
6.74	Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label.	6.74	All intermediate and bulk products should be properly labelled.
6.75	Semua pengawasan selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.	6.75	All required in-process controls should be accurately recorded at the time of performance.
6.76	Hasil nyata tiap tahap pengolahan beras hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.	6.76	The actual yield of each processing step of a production batch should be recorded and checked against the theoretical yield.
6.77	Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar hendaklah dicatat dan diinvestigasi.	6.77	Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.
6.78	Dalam semua tahap pengolahan perhatian utama hendaklah diberikan kepada masalah pencemaran silang.	6.78	In all stages of processing, particular attention should be paid to the problem of cross-contamination.
6.79	Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.	6.79	Storage time limit and condition of in-process materials should be defined and established.
6.80	Untuk sistem komputerisasi yang kritis hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.	6.80	Critical computer-dependent systems should have alternate systems available in the event of a system failure.

BAHAN DAN PRODUK KERING**DRY MATERIALS AND PRODUCTS**

6.81	Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan pencemaran-silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan sarana dan peralatan. Apabila layak hendaklah dipakai sistem pembuatan tertutup atau metode lain yang sesuai.	6.81	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.
6.82	Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran dari produk atau proses lain. Sistem	6.82	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

	penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menyaring debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.	should be installed to retain dust. Tablet and capsule dedusting devices are recommended.
6.83	Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap pencemaran serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan, <i>punch</i> dan <i>die</i> hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.	6.83 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, sieves, punches and dies should be checked for wear or breakage before and after each use.
6.84	Hendaklah dijaga agar tablet atau kapsul tidak ada yang terselip atau tertinggal tanpa terdeteksi di mesin, alat penghitung atau wadah produk ruahan.	6.84 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
6.85	Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem pengendali debu, kecuali digunakan sistem tertutup.	6.85 Unless operated as a closed system, mixing, sifting and blending equipment should be fitted with a dust control system.
6.86	Parameter operasional yang kritis (misal: waktu, kecepatan dan suhu) untuk tiap proses pencampuran, pengadukan dan pengeringan hendaklah tercantum dalam dokumen produksi induk, dan dipantau selama proses berlangsung serta dicatat dalam catatan bets.	6.86 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.
6.87	Kantong filter yang dipasang pada mesin pengering <i>fluid bed</i> tidak boleh dipakai untuk produk yang berbeda tanpa pencucian lebih dahulu. Untuk produk yang berisiko tinggi atau yang dapat menimbulkan sensitisasi hendaklah digunakan kantong filter khusus bagi masing-masing produk. Udara yang masuk ke dalam alat pengering ini hendaklah disaring. Hendaklah dilakukan tindakan pengamanan untuk mencegah pencemaran silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.	6.87 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.

- 6.88 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko pencemaran atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.
- 6.88 Solutions or suspensions should be made and used in a manner which minimizes the risk of contamination or microbial growth.

Pencetakan Tablet

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

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

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

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

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

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

Tablet Compression

6.89 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.

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

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

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

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

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

Penyalutan	Coating
6.95 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan mempunyai mutu yang tepat.	6.95 Air supplied to coating pans for drying purposes should be filtered and of suitable quality.
6.96 Larutan penyalut hendaklah dibuat dan digunakan dengan cara sedemikian rupa untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba. Pembuatan dan pemakaian larutan penyalut hendaklah didokumentasikan.	6.96 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	Hard Capsule Filling
6.97 Cangkang kapsul hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal. Cangkang kapsul hendaklah disimpan dalam kondisi yang dapat mencegah kekeringan dan kerapuhan atau efek lain yang disebabkan oleh kelembaban.	6.97 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.
6.98 Persyaratan-persyaratan yang tertulis pada Butir 6.89 – 6.93 pada Pencetakan Tablet juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.	6.98 Requirements in Sections 6.89 - 6.93 of Tablet Compression also apply to hard capsule filling.
Penandaan Tablet Salut dan Kapsul	Coated Tablet and Capsule Printing
6.99 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.	6.99 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.
6.100 Tinta yang digunakan untuk penandaan hendaklah yang memenuhi persyaratan untuk bahan makanan.	6.100 The printing ink should be an edible ink.
6.101 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindarkan kecampurbauran selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.	6.101 Care should be taken to avoid mix-up during the inspection, sorting and polishing of capsules and tablets.

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (non-steril)		LIQUIDS, CREAMS AND OINTMENTS (non-sterile)
6.102	Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau cemaran lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.	6.102 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.
6.103	Penggunaan sistem tertutup untuk produksi dan transfer sangat dianjurkan; area produksi di mana produk atau wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan hendaklah diberi ventilasi yang efektif dengan udara yang disaring.	6.103 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.
6.104	Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.	6.104 The use of closed systems of processing and transfer is recommended in order to protect the product from contamination.
6.105	Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit mungkin adanya sambungan mati (<i>dead-legs</i>) atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan perkembangbiakan mikroba.	6.105 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.
6.106	Penggunaan peralatan dari kaca sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.	6.106 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.
6.107	Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Perawatan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindarkan perkembangbiakan mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.	6.107 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.

- | | | | |
|-------|--|-------|---|
| 6.108 | Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok hendaklah diperiksa sebelum dipindahkan ke dalam tangki penyimpanan. | 6.108 | The quality of materials received in bulk tankers should be checked before they are transferred to bulk storage tanks. |
| 6.109 | Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar. | 6.109 | Care should be taken when transferring materials through pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination. |
| 6.110 | Bahan yang mungkin melepaskan serat atau cemaran lain seperti kardus atau palet kayu hendaklah tidak dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan. | 6.110 | 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. |
| 6.111 | Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, hendaklah diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan. | 6.111 | 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. |
| 6.112 | Ketelitian sistem pengukur hendaklah diverifikasi. Tongkat pengukur hanya boleh digunakan untuk bejana tertentu dan telah dikalibrasi untuk bejana yang bersangkutan. Tongkat pengukur hendaklah terbuat dari bahan yang tidak bereaksi dan tidak menyerap (misal: bukan kayu). | 6.112 | 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). |
| 6.113 | Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen. | 6.113 | Care should be taken to maintain the homogeneity 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 homogeneity is maintained. |
| 6.114 | 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. | 6.114 | 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

- 6.115 Pengadaan, penanganan dan pengawasan bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak serta bahan cetak lain hendaklah diberi perhatian yang sama seperti terhadap bahan awal.
- 6.116 Perhatian khusus hendaklah diberikan kepada bahan cetak. Bahan cetak tersebut hendaklah disimpan dengan kondisi keamanan yang memadai dan orang yang tidak berkepentingan dilarang masuk. Label lepas dan bahan cetak lepas lain hendaklah disimpan dan diangkut dalam wadah tertutup untuk menghindarkan kecampurbauran. Bahan pengemas hendaklah diserahkan kepada personil yang berwenang sesuai prosedur tertulis yang disetujui.
- 6.117 Tiap penerimaan atau tiap bets bahan pengemas primer hendaklah diberi nomor yang spesifik atau penandaan yang menunjukkan identitasnya.
- 6.118 Bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak atau bahan cetak lain yang tidak berlaku lagi atau obsolet hendaklah dimusnahkan dan pemusnahannya dicatat.
- 6.119 Untuk menghindarkan kecampurbauran, hanya satu jenis bahan pengemas cetak atau bahan cetak tertentu saja yang diperbolehkan diletakkan di tempat kodifikasi pada saat yang sama. Hendaklah ada sekat pemisah yang memadai antar tempat kodifikasi tersebut.

KEGIATAN PENGEMASAN

- 6.120 Pada umumnya, proses pengisian dan penutupan hendaklah segera disertai dengan pemberian label. Bila tidak, hendaklah diterapkan prosedur yang tepat untuk memastikan agar tidak terjadi kecampurbauran atau salah pemberian label.

PACKAGING MATERIALS

- 6.115 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials as well as other printed materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.
- 6.116 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.
- 6.117 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.
- 6.118 Outdated or obsolete primary packaging material, printed packaging material or other printed material should be destroyed and this disposal recorded.
- 6.119 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

- 6.120 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.

- | | | | |
|-------|---|-------|---|
| 6.121 | Kegiatan pengemasan berfungsi membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas. | 6.121 | 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. |
| 6.122 | Bila menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan, hendaklah diberikan perhatian khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, kecampurbauran atau kekeliruan. Produk yang berbeda tidak boleh dikemas berdekatan kecuali ada segregasi fisik. | 6.122 | 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. |
| 6.123 | Hendaklah ada prosedur tertulis yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan dan bahan pengemas, pengawasan untuk menjamin bahwa produk ruahan dan bahan pengemas cetak dan bukan cetak serta bahan cetak lain yang akan dipakai adalah benar, pengawasan selama-proses pengemasan rekonsiliasi terhadap produk ruahan, bahan pengemas cetak dan bahan cetak lain, serta pemeriksaan hasil akhir pengemasan. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam Prosedur Pengemasan Induk. Rincian pelaksanaan pengemasan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets. | 6.123 | 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. |
| 6.124 | Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan telah bersih serta bebas dari produk lain, sisa produk lain atau dokumen lain yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. Kesiapan jalur pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat. | 6.124 | Before a packaging operation begins, checks should be carried out to ensure that the work area and equipment are clean and free from any products, product residues or documents not required for the operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list. |

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

Prakodifikasi Bahan Pengemas

6.126 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan prakodifikasi dengan nomor bets/lot, tanggal daluwarsa dan informasi lain sesuai dengan perintah pengemasan hendaklah diawasi dengan ketat pada tiap tahap proses, sejak diterima dari gudang sampai menjadi bagian dari produk atau dimusnahkan.

6.127 Bahan pengemas dan bahan cetak lain yang sudah dialokasikan untuk prakodifikasi hendaklah disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat dan ditempatkan di area terpisah serta terjamin keamanannya.

6.128 Proses prakodifikasi bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah dilakukan di area yang terpisah dari kegiatan pengemasan lain. Khusus untuk proses prakodifikasi secara manual hendaklah diperhatikan untuk melakukan pemeriksaan kembali dengan interval yang teratur.

6.129 Seluruh bahan pengemas dan bahan cetak lain yang telah diberi prakodifikasi hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke area pengemasan.

Kesiapan Jalur

6.130 Segera sebelum menempatkan bahan pengemas dan bahan cetak lain pada jalur pengemasan, personil penanggung jawab yang ditunjuk dari bagian pengemasan hendaklah melakukan pemeriksaan kesiapan jalur sesuai dengan prosedur tertulis yang disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu),

6.125 All deliveries of bulk product, packaging materials and other printed materials should be checked and verified for their correctness against the Master Packaging Procedure or a specific packaging order.

Pre-coding of Components

6.126 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.

6.127 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.

6.128 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.

6.129 All pre-coded packaging materials and other printed materials should be checked before transfer to packaging area.

Line Clearance

6.130 Immediately prior to the placement of packaging materials and other printed materials on the packaging line, a line clearance check should be made by a designated responsible packaging person in accordance with a written line clearance procedure, approved by the head of Quality Management (Quality Assurance), to:

untuk:

- a) memastikan bahwa semua bahan dan produk yang sudah dikemas dari kegiatan pengemasan sebelumnya telah benar disingkirkan dari jalur pengemasan dan area sekitarnya;
- b) memeriksa kebersihan jalur dan area sekitarnya; dan
- c) memastikan kebersihan peralatan yang akan dipakai.

- a) verify that all materials and packaged products from the previous packaging operation have been removed from the packaging line and line area;
- b) check the line and immediate area for general cleanliness; and
- c) verify that the equipment has been properly cleaned.

Praktik Pengemasan

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

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

6.132 Perhatian khusus hendaklah diberikan bila memakai label-potong dan ketika proses prakodifikasi dilakukan di luar jalur pengemasan.

6.133 Produk yang penampillannya mirip hendaklah tidak dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.

6.134 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.

6.135 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk

Packaging Practices

6.131 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 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.

6.132 Special care should be taken when using cut-labels and when overprinting is carried out off-line.

6.133 Products of similar appearance should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

6.134 At each packaging line the name and batch of the product being packaged should be prominently displayed.

6.135 Containers in which bulk product, partly packed product, or sub-batch is

- yang baru sebagian dikemas, atau subbets hendaklah diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor bets dan status produk tersebut.
- 6.136 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian hendaklah diberikan untuk menghindarkan dan menghilangkan cemaran seperti pecahan kaca dan partikel logam.
- 6.137 Semua personil bagian pengemasan hendaklah memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.
- 6.138 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap ada tumpahan bahan. Personil kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau pencemaran silang.
- 6.139 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan hendaklah diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.
- 6.140 Kemasan akhir dan kemasan setengah jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan hendaklah diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila produk tersebut setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitasnya sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang stored should be labelled or market with an indication of product identity, quantity, batch and status.
- 6.136 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 glass fragments and metal particles.
- 6.137 All packaging personnel should be trained to recognize in-process control requirements and report any deviation they may detect while performing their specific responsibilities.
- 6.138 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.
- 6.139 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.
- 6.140 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 material should be scrapped and the amount recorded.

- berjalan. Kalau tidak, maka bahan tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 6.141 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindarkan kecampurbauran.
- 6.142 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan produk ruhan tapi dapat menjadi tempat penumpukan debu, serpihan, bahan pengemas ataupun produk yang kemudian dapat jatuh ke dalam produk atau mencemari atau dapat menjadi penyebab kecampurbauran produk yang sedang dikemas, hendaklah dibersihkan dengan cermat.
- 6.143 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat yang 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 pencemaran-silang dapat terjadi.
- 6.144 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya pencemaran dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 6.145 Personil hendaklah diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut hendaklah dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.
- 6.146 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, hendaklah disimpan di
- 6.141 Products filled into their final containers and held awaiting labelling should be segregated and marked so as to avoid mix-up.
- 6.142 Packaging equipment whose parts do not normally come in contact with the 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.
- 6.143 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.
- 6.144 Brushes should be restricted in use because of the contamination hazard of hairs or bristles and/or particles held in the brushes.
- 6.145 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.
- 6.146 Essential supplies, such as lubricants, adhesive, inks, cleaning fluids, etc. should be kept in containers that look completely different from any

	dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai untuk pengemasan produk dan hendaklah diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.	container that is used for product packaging and should be prominently and clearly labelled as to their contents.
6.147	Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, hendaklah diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.	6.147 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.
6.148	Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas hendaklah terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.	6.148 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.
6.149	Pengawasan pada jalur pengemasan selama proses pengemasan hendaklah meliputi paling sedikit hal-hal sebagai berikut: a) tampilan kemasan secara umum; b) apakah kemasan sudah lengkap; c) apakah produk dan bahan pengemas yang dipakai sudah benar; d) apakah prakodifikasi sudah benar; e) apakah monitor pada jalur sudah berfungsi dengan benar.	6.149 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.
	Sampel yang sudah diambil dari jalur pengemasan hendaklah tidak dikembalikan.	Samples taken away from the packaging line should not be returned.
6.150	Produk yang telah mengalami kejadian tak normal hendaklah khusus diperiksa, diinvestigasi dan disetujui terlebih dahulu oleh personil yang diberi wewenang sebelum dimasukkan ke dalam proses pengemasan. Hendaklah dibuat cacatan detil dari aktifitas tersebut.	6.150 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.
6.151	Bila selama rekonsiliasi ditemukan perbedaan yang signifikan atau tidak normal antara jumlah produk ruahan dan bahan pengemas cetak dibandingkan terhadap jumlah unit yang diproduksi, maka sebelum	6.151 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

	diluluskan hendaklah dilakukan investigasi dan pertanggungjawaban secara memuaskan terlebih dahulu.	accounted for before release.
6.152	Setelah proses pengemasan selesai, bahan pengemas yang tidak terpakai tetapi telah diberi prakodifikasi hendaklah dimusnahkan dan pemusnahan tersebut dicatat. Bila bahan cetakan belum diberi prakodifikasi akan dikembalikan ke persediaan gudang, hendaklah mengikuti prosedur terdokumentasi.	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		Completion of the Packaging Operations
6.153	Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, hendaklah kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.	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.
6.154	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.	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.
6.155	Setelah proses rekonsiliasi pengemasan, kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan yang akan disingkirkan hendaklah diawasi dengan ketat agar hanya bahan dan produk yang dinyatakan memenuhi syarat saja yang dapat dikembalikan ke gudang untuk dimanfaatkan lagi. Bahan dan produk tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas.	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.
6.156	Supervisor hendaklah mengawasi penghitungan dan pemusnahan bahan pengemas dan produk ruahan yang tidak dapat lagi dikembalikan ke gudang. Semua sisa bahan pengemas yang sudah diberi penandaan tapi tidak terpakai hendaklah dihitung dan dimusnahkan. Jumlah yang dimusnahkan hendaklah dicatat pada Catatan Pengemasan Bets.	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.

- | | | | |
|-------|--|-------|---|
| 6.157 | Supervisor hendaklah menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan. | 6.157 | The supervisor should calculate and record the net used for all packaging components and bulk product. |
| 6.158 | 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. | 6.158 | 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. |
| 6.159 | Setelah rekonsiliasi disetujui, produk jadi hendaklah ditempatkan di area karantina produk jadi sambil menunggu pelulusan dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). | 6.159 | After acceptable reconciliation, the finished product should be delivered to the finished product detention area pending final release by the head of Quality Management (Quality Assurance). |

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

- 6.160 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.
- 6.161 Prosedur tertulis untuk pengawasan selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, spesifikasi yang harus diperiksa dan batas penerimaan untuk tiap spesifikasi.
- 6.162 Di samping itu, pengawasan selama-proses hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada prosedur umum

IN-PROCESS CONTROL

- 6.160 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.
- 6.161 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.
- 6.162 In addition, in-process control should include, but not limited to the following general procedures:

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 kesesuaianya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam Prosedur Pengemasan Induk.

6.163 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personil yang ditunjuk.

6.164 Hasil pengujian/inspeksi selama proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari Catatan Bets.

6.165 Spesifikasi pengawasan selama proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

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.

6.163 During the batch processing and packaging run samples/ packed units should be collected at the beginning, middle and end of operation by appointed persons.

6.164 Results of in-process test/inspection should be recorded, and those documents should become a part of the Batch Record.

6.165 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.

BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKA DAN DIKEMBALIKAN

6.166 Bahan dan produk yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang jelas dan disimpan terpisah di “area terlarang” (*restricted area*). Bahan atau produk tersebut hendaklah dikembalikan kepada pemasoknya atau, bila dianggap perlu, diolah ulang atau dimusnahkan. Langkah apa pun yang diambil hendaklah lebih dulu disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan dicatat.

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS AND PRODUCTS

6.166 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).

- 6.167 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.
- 6.168 Pemulihan semua atau sebagian dari bets sebelumnya, yang memenuhi persyaratan mutu, dengan cara penggabungan ke dalam bets lain dari produk yang sama pada suatu tahap pembuatan obat, hendaklah diotorisasi sebelumnya. Pemulihan ini hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan pengaruh terhadap masa edar produk. Pemulihan ini hendaklah dicatat.
- 6.169 Kebutuhan pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan oleh kepala Pengawasan Mutu terhadap produk hasil pengolahan ulang atau bets yang mendapat penambahan dari produk pulihian.
- 6.170 Bets yang mengandung produk pulihian hanya boleh diluluskan setelah semua bets asal produk pulihian yang bersangkutan telah dinilai dan dinyatakan memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.
- 6.167 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.
- 6.168 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 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.
- 6.169 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.
- 6.170 The recovered batch should not be released until the incorporating batches from which the materials originated have been evaluated and found suitable for use.

Produk Kembalian

- 6.171 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan industri pembuat hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke bets berikut hanya bila tanpa keraguan mutunya masih memuaskan setelah

Returned Products

- 6.171 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

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.

- | | |
|---|---|
| <p>6.172 Industri hendaklah menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembalian serta pengambilan keputusan apakah produk kembalian dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembalian dapat dikategorikan sebagai berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) produk kembalian yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan; b) produk kembalian yang dapat diproses ulang; dan c) produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang. <p>6.173 Prosedur hendaklah mencakup:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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. | <p>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.</p> <p>6.172 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 destroyed after critical evaluation is made. Based on the evaluation, the returned products are categorized as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>6.173 The procedure should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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. |
|---|---|

- 6.174 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 pencemaran lingkungan dan penyalahgunaan bahan atau produk oleh orang yang tidak mempunyai wewenang.

Dokumentasi

- 6.175 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 personil yang melaksanakan dan personil yang menyaksikan pemusnahan.

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI

- 6.176 Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.
- 6.177 Prosedur tertulis hendaklah mencantumkan cara penyerahan produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara pemindahan selanjutnya ke gudang produk jadi.
- 6.178 Selama menunggu pelulusan dari bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah ditahan dalam status karantina.

- 6.174 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

- 6.175 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.

FINISHED PRODUCT QUARANTINE AND DELIVERY TO FINISHED STOCK

- 6.176 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.
- 6.177 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.
- 6.178 Pending release by the Quality Management (Quality Assurance), the entire packaged batch or lot should be detained in the finished goods quarantine.

- | | | | |
|-------|--|-------|---|
| 6.179 | Kecuali sampel untuk pengawasan mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu bets/lot selama produk tersebut masih ditahan di area karantina. | 6.179 | 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. |
| 6.180 | Area karantina merupakan area terbatas hanya bagi personil yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut. | 6.180 | 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. |
| 6.181 | Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan jelas yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah disimpan di area karantina dengan kondisi yang sesuai. | 6.181 | 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. |
| 6.182 | Pelulusan akhir produk hendaklah didahului dengan penyelesaian yang memuaskan dari paling tidak hal sebagai berikut:
a) produk memenuhi persyaratan mutu dalam semua spesifikasi pengolahan dan pengemasan;

b) sampel pertinggal dari kemasan yang dipasarkan dalam jumlah yang mencukupi untuk pengujian di masa mendatang;

c) pengemasan dan penandaan memenuhi semua persyaratan sesuai hasil pemeriksaan oleh bagian Pengawasan Mutu;

d) rekonsiliasi bahan pengemas cetak dan bahan cetak dapat diterima; dan

e) produk jadi yang diterima di area karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen penyerahan barang. | 6.182 | 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. |
| 6.183 | Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi. | 6.183 | After the Quality Management (Quality Assurance) has approved a batch or a lot, the material should be removed from the finished goods quarantine area to the finished goods storage. |
| 6.184 | Sewaktu menerima produk jadi, personil gudang hendaklah mencatat | 6.184 | Upon receipt on the finished goods, the warehouse unit should make entry |

	pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.	in the corresponding inventory card for the batch received.
CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT		CONTROL RECORD FOR SHIPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS
6.185	Sistem distribusi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.	6.185 A system designed to control the shipment of medicinal products should assure that the first incoming material is distributed first.
6.186	Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan kembali jika diperlukan.	6.186 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.
6.187	Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.	6.187 Written procedures describing the distribution of medicinal products should be established and followed.
6.188	Penyimpangan terhadap konsep <i>first-in first-out (FIFO)</i> atau <i>first-expire first-out (FEFO)</i> hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan manajemen yang bertanggung jawab.	6.188 Deviation from first-in first-out concept should be permitted for only short period, and only when authorized by responsible management.
PENYIMPANAN BAHAN AWAL, BAHAN PENGEMAS, PRODUK ANTARA, PRODUK RUAHAN DAN PRODUK JADI		STORAGE OF STARTING MATERIALS, PACKAGING MATERIALS, INTERMEDIATES, BULK PRODUCTS AND FINISHED PRODUCTS
6.189	Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau pencemaran serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.	6.189 Materials should be stored in an orderly manner to prevent any risk of mix-up or contamination and to facilitate inspection and maintenance.
6.190	Bahan dan produk hendaklah diletakkan tidak langsung di lantai dan dengan jarak yang cukup terhadap sekelilingnya.	6.190 Materials should be stored off the floor and sufficiently spaced.
6.191	Bahan dan produk hendaklah disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.	6.191 The materials should be stored under suitable environmental condition. Any specifically required storage condition should be provided.

6.192	Kondisi penyimpanan obat dan bahan hendaklah sesuai dengan yang terteta pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.	6.192	Storage conditions for medicinal products and materials should be in compliance with the labelling, which is based on the results of stability testing.
6.193	Data pemantauan suhu hendaklah tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan hendaklah diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan hendaklah disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu hendaklah dapat menunjukkan suhu sesuai batas spesifikasi di semua area fasilitas penyimpanan. Disarankan agar alat pemantau suhu diletakkan di area yang paling sering menunjukkan fluktuasi suhu.	6.193	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 the storage facility. It is recommended that temperature monitors be located in areas that are most likely to show fluctuations.
6.194	Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.	6.194	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.
6.195	Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.	6.195	Storage operations should be adequately segregated from other operations.
6.196	Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk bahan kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.	6.196	All deliveries to storage areas, including returns, should be properly documented.
6.197	Tiap batch bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut hendaklah secara periodik direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan diberikan alasan bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan	6.197	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

atau pengiriman. Hal ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

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

with a written explanation.

Storage of Starting Materials and Packaging Materials

- 6.198 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.
- 6.199 All starting materials and packaging materials delivered to storage areas should be checked for proper identity, condition of container and approval of Quality Control unit.
- 6.200 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.
- 6.201 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.
- 6.202 Printed materials should be stored in a restrictive storage area and dispensed under strict supervision.
- 6.203 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).

6.204	Bahan awal dan bahan pengemas hendaklah diuji ulang terhadap identitas, kekuatan, mutu dan kemurnian, sesuai kebutuhan, misal: setelah disimpan lama, atau terpapar ke udara, panas atau kondisi lain yang mungkin berdampak buruk terhadap mutu.	6.204 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
6.205	Produk antara dan produk ruahan hendaklah disimpan pada kondisi yang tepat.	6.205 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.
6.206	Tiap penerimaan hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa bahan yang diterima sesuai dengan dokumen pengiriman.	6.206 Each delivery should be checked to verify that the material delivered agrees with the delivery documentation.
6.207	Tiap wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kesesuaian identitas dan kondisi wadah.	6.207 Each container of intermediates, bulk products and finished products delivered to the storage area should be checked for proper identification, and condition of containers.
6.208	Bila identitas atau kondisi wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status produk tersebut.	6.208 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.

BAB 7

PENGAWASAN MUTU

PRINSIP

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

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

Pengawasan Mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium, tapi juga harus terlibat dalam semua keputusan yang terkait dengan mutu produk. Ketidaktergantungan Pengawasan Mutu dari Produksi dianggap hal yang fundamental agar Pengawasan Mutu dapat melakukan kegiatan dengan memuaskan. (Lihat juga Bab 1 Manajemen Mutu).

UMUM

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

CHAPTER 7

QUALITY CONTROL

PRINCIPLE

Quality Control is an essential part of Good Manufacturing Practices to provide assurance that the products will be consistently of a quality appropriate to their intended use. The involvement and commitment of all concerned at all stages are mandatory towards the achievement of this quality objective from the start of manufacturing to the distribution of the finished product.

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. (See also Chapter 1 Quality Management)

GENERAL

- 7.1 Each holder of a manufacturing authorization must have a Quality Control Department. This department must 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

- diandalkan.
- 7.2 Tugas utama kepala bagian Pengawasan Mutu dijelaskan pada Bab 2 Personalia. Bagian Pengawasan Mutu secara keseluruhan juga mempunyai tanggung jawab, antara lain adalah:
- membuat, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu,
 - menyimpan sampel pembanding dari bahan dan produk,
 - memastikan pelabelan yang benar pada wadah bahan dan produk,
 - memastikan pelaksanaan peman-tauan stabilitas dari produk,
 - ikut serta pada investigasi dari keluhan yang terkait dengan mutu produk,
 - dll.
- Semua kegiatan tersebut hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis, dan dicatat di mana perlu.
- 7.3 Dokumentasi dan prosedur pelulusan yang diterapkan bagian Pengawasan Mutu hendaklah menjamin bahwa pengujian yang diperlukan telah dilakukan sebelum bahan digunakan dalam produksi dan produk disetujui sebelum didistribusikan.
- 7.2 The principal duties of the head of Quality Control are summarised 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 procedures,
 - keep the reference samples of materials and products,
 - 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 Documentations and approval procedures applied by the quality control unit should ensure that the necessary tests are carried out before the materials are used for production and products are approved for distribution.
- Lihat juga Bab 1 Manajemen Mutu.
- See also Chapter 1 Quality Management.
- ### CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK
- 7.4 Personil, bangunan dan fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai untuk jenis tugas yang ditentukan dan skala kegiatan pembuatan obat. Penggunaan laboratorium luar sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, dapat diterima untuk hal tertentu
- 7.5 Bangunan dan fasilitas Laboratorium Pengawasan Mutu memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu yang disebutkan
- 7.4 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 Contract Manufacture and Analysis, can be accepted for particular reasons.
- 7.5 Control Laboratory premises should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3 Building and Facility.

- pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas.
- 7.6 Personil Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan pada Bab 2 Personalia.
- 7.7 Peralatan Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan pada Bab 4 Peralatan.
- 7.8 Pereaksi dan Media Perbenihan
 - a) Penerimaan atau pembuatan pereaksi dan media perbenihan hendaklah dicatat.
 - b) Pereaksi dan media perbenihan yang dibuat di laboratorium hendaklah mengikuti prosedur pembuatan tertulis dan diberi label yang sesuai. Pada label hendaklah dicantumkan konsentrasi, faktor standarisasi, masa simpan, tanggal standardisasi ulang dan kondisi penyimpanan. Label hendaklah ditandatangani dan dibubuhinya tanggal oleh petugas yang membuat pereaksi tersebut.
 - c) Baik kontrol positif maupun kontrol negatif hendaklah digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif hendaklah disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.
- 7.9 Baku Pembanding
 - a) Baku pembanding hendaklah menjadi tanggung jawab personil yang ditunjuk.
 - b) Baku pembanding hendaklah digunakan sesuai peruntukannya seperti yang diuraikan dalam monografi yang bersangkutan.
 - c) Baku pembanding sekunder atau baku pembanding kerja dapat dibuat dan dipakai setelah dilakukan pengujian yang sesuai dan pemeriksaan berkala untuk mengoreksi penyimpangan yang terjadi serta menjamin ketepatan hasilnya.
 - d) Semua baku pembanding hendaklah disimpan dan ditangani secara tepat agar tidak berpengaruh terhadap
- 7.6 Quality Control personnel should meet the general requirements given in Chapter 2 Personnel.
- 7.7 Quality Control equipment should meet the general requirements given in Chapter 4 Equipment.
- 7.8 Reagents and Culture Media
 - a) All reagents and culture media should be recorded upon receipt or preparation.
 - b) Reagents and culture media made up in the laboratory should be prepared following written procedures and appropriately labelled. The label should indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, re-standardization due date and storage conditions. The label should be signed and dated by the person preparing the reagent.
 - c) 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.
- 7.9 Reference Standards
 - a) Reference standards should be under the responsibility of a designated person.
 - b) Reference standards should be used only for the purpose described in the appropriate monograph.
 - c) Secondary or working reference standards may be established by the application of appropriate tests and checks at regular intervals to correct deviations and to assure the accuracy of the result.
 - d) All reference standards should be stored and used in a manner which will not adversely affect their quality.

- mutunya.
- e) Pada label baku pembanding hendaklah dicantumkan kadar, tanggal pembuatan, tanggal daluwarsa, tanggal pertama kali tutup wadahnya dibuka dan bila perlu kondisi penyimpanannya.
- 7.10 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, perekasi dan baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadahnya. Instruksi penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan perekasi pada waktu diterima atau sebelum digunakan.
- 7.11 Hewan yang digunakan untuk pengujian komponen, bahan atau produk, hendaklah, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut hendaklah dipelihara dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya. Hewan tersebut hendaklah diidentifikasi dan catatan yang memadai hendaklah disimpan dan dijaga agar dapat menunjukkan riwayat penggunaannya.
- e) The label of reference standards should indicate the concentration, date of manufacture, expiration date, date the closure is first opened and storage conditions where appropriate.
- 7.10 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents and reference standards) should be indicated on the container. Instructions 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.
- 7.11 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.

DOKUMENTASI

7.12 Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab 10 Dokumentasi. Bagian penting dokumentasi yang berkaitan dengan Pengawasan Mutu berikut ini hendaklah tersedia di bagian Pengawasan Mutu:

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

DOCUMENTATION

7.12 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;
- sampling procedures;
- testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks);
- analytical reports and/or certificates;
- data from environmental monitoring, where required;
- validation records of test methods, where applicable; and
- procedures for and records of the calibration of instruments and

- maintenance of equipment.
- 7.13 Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam edisi farmakope nasional terakhir atau kompendial resmi lain.
- 7.14 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan sampai satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets yang bersangkutan.
- 7.15 Untuk beberapa jenis data (misalnya hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) hendaklah dibuat sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren.
- 7.16 Di samping informasi yang merupakan bagian dari catatan bets, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman hendaklah disimpan dan tersedia.
- 7.13 Periodic revisions of the specifications are necessary to comply with the latest edition of the national pharmacopoeia or other official compendia.
- 7.14 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained for one year after the expiry date of the batch.
- 7.15 For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental monitoring) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.
- 7.16 In addition to the information which is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.

PENGAMBILAN SAMPEL

- 7.17 Pengambilan sampel merupakan kegiatan penting di mana hanya sebagian kecil saja dari satu bets yang diambil. Keabsahan kesimpulan secara keseluruhan tidak dapat didasarkan pada pengujian yang dilakukan terhadap sampel yang tidak mewakili satu bets. Oleh karena itu cara pengambilan sampel yang benar adalah bagian yang penting dari sistem Pemastian Mutu.
- 7.18 Pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui yang menguraikan:
- metode pengambilan sampel;
 - peralatan yang digunakan;
 - jumlah sampel yang harus diambil;
 - instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;
 - tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;

SAMPLING

- 7.17 Sampling is an important operation in which only a small fraction of a batch is taken. Valid conclusions on the whole cannot be based on tests which have been carried out on non-representative samples. Correct sampling is thus an essential part of a system of Quality Assurance.
- 7.18 Sample taking should be done 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 subdivision of the sample;
 - the type and condition of the sample container to be used;

- penandaan wadah yang disampling;
 - semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
 - kondisi penyimpanan;
 - instruksi pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.
- 7.19 Wadah sampel hendaklah diberi label yang menjelaskan isinya, disertai nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya.
- 7.20 Sampel pembanding hendaklah mewakili bets bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses dengan kondisi yang terberat (misalnya, awal atau akhir suatu proses).
- 7.21 Sampel pembanding tiap bets produk akhir hendaklah disimpan sampai satu tahun pasca tanggal daluwarsa. Produk akhir hendaklah disimpan dalam kemasan akhir dan dalam kondisi yang direkomendasikan. Sampel bahan awal (di luar bahan pelarut, gas dan air) hendaklah disimpan selama paling sedikit dua tahun pasca pelulusan produk terkait bila stabilitasnya mengizinkan. Periode waktu ini dapat diperpendek apabila stabilitasnya lebih singkat, sesuai spesifikasinya yang relevan. Jumlah sampel pertinggal bahan dan produk hendaklah cukup untuk memungkinkan pelaksanaan minimal satu pengujian ulang lengkap.
- (Lihat juga Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal)
- Bahan Awal**
- 7.22 Identitas suatu bets bahan awal biasanya hanya dapat dipastikan apabila sampel diambil dari tiap wadah dan dilakukan uji identitas terhadap tiap sampel. Pengambilan sampel boleh dilakukan terhadap sebagian dari jumlah
- 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;
 - instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.
- 7.19 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.
- 7.20 Reference 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).
- 7.21 Reference samples from each batch of finished products should be retained till one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. Samples of starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained for at least two years after the release of the product if their stability allows. This period may be shortened if their stability, as mentioned in the relevant specification, is shorter. Reference samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least a full reexamination.
- (See also Annex 11 Reference and Retention Samples)
- Starting Materials**
- 7.22 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

keseluruhan wadah bila telah tersedia prosedur tervalidasi yang menjamin bahwa tidak satu pun wadah bahan awal yang keliru diidentifikasi pada labelnya.

7.23 Validasi tersebut hendaklah mencakup minimal aspek – aspek berikut:

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

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

- bahan awal yang berasal dari industri yang hanya membuat satu bahan;
- bahan awal diterima langsung dari industri pembuat atau dalam wadah tertutup asli dari industri pembuat yang telah dibuktikan kehandalannya 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:

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

Bahan Pengemas

7.24 Pola pengambilan sampel bahan pengemas hendaklah setidaknya memerhatikan hal berikut: jumlah yang

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.

7.23 This validation should take account of at least the following aspects:

- nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the pharmaceutical industry;
- the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;
- the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;
- the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.

Under such arrangements, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:

- starting materials coming from a single product manufacturer or plant;
- 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:

- starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited;
- starting materials for use in parenteral products.

Packaging Materials

7.24 The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the

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

Kegiatan Pengambilan Sampel

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

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.

Sampling Operations

- 7.25 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 been drawn should be carefully resealed after sampling.
- 7.26 All sampling tools and containers should be made of inert materials and kept scrupulously clean.
- 7.27 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 subdivision 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.

sampel.

- | | |
|--|---|
| <p>7.28 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ nama bahan yang disampel; ➢ nomor bets atau lot; ➢ nomor wadah yang diambil sampelnya; ➢ tanda tangan petugas yang mengambil sampel; dan ➢ tanggal pengambilan sampel. <p>7.29 Sebelum dan setelah tiap pemakaian, alat pengambil sampel hendaklah dibersihkan, jika perlu disterilkan, dan disimpan secara terpisah dari alat laboratorium lain.</p> <p>7.30 Pada saat pengambilan sampel hendaklah dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau kecampurbauran terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan hendaklah bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.</p> <p>7.31 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal.
Lihat juga Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal</p> | <p>7.28 Each sample container should bear a label indicating :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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. <p>7.29 Sampling equipment should be cleaned, if necessary sterilized, before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.</p> <p>7.30 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix-up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment which comes in contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.</p> <p>7.31 Reference and Retention Samples.
See Annex 11 Reference and Retention Sampel</p> |
|--|---|

PENGUJIAN

- 7.32 Metode analisis hendaklah divalidasi. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam izin edar obat hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui.
- 7.33 Hasil pengujian yang diperoleh hendaklah dicatat dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi hendaklah diperiksa dengan kritis.
- 7.34 Pengujian yang dilakukan hendaklah dicatat dan catatannya hendaklah mencakup paling sedikit data sebagai berikut:

TESTING

- | |
|--|
| <p>7.32 Analytical methods should be validated. All testing operations described in the marketing authorisation should be carried out according to the approved methods.</p> <p>7.33 The results obtained should be recorded and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.</p> <p>7.34 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:</p> |
|--|

- | | |
|---|--|
| <p>a) nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;</p> <p>b) nomor bets dan, di mana relevan, pembuat dan/atau pemasok;</p> <p>c) rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;</p> <p>d) hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;</p> <p>e) tanggal pengujian;</p> <p>f) paraf orang yang melaksanakan pengujian;</p> <p>g) paraf orang yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;</p> <p>h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan orang yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal.</p> | <p>a) name of the material or product and, where applicable, dosage form;</p> <p>b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;</p> <p>c) references to the relevant specifications and testing procedures;</p> <p>d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis;</p> <p>e) dates of testing;</p> <p>f) initials of the persons who performed the testing;</p> <p>g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;</p> <p>h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.</p> |
| <p>7.35 Semua pengawasan selama-proses, termasuk yang dilakukan dalam area produksi oleh personil produksi, hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui kepala bagian Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.</p> | <p>7.35 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by the head of Quality Control and the results recorded.</p> |
| <p>7.36 Hasil uji di luar spesifikasi (HULS), yang diperoleh selama pengujian bahan atau produk, hendaklah diselidiki menurut prosedur yang disetujui. Catatannya hendaklah disimpan.</p> | <p>7.36 Out of specification (OOS) results obtained during testing of materials or products should be investigated in accordance with an approved procedure. Records should be maintained.</p> |

PERSYARATAN PENGUJIAN

Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 7.37 Sebelum meluluskan bahan awal atau bahan pengemas untuk digunakan, kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah memastikan bahwa bahan tersebut telah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan parameter mutu lain.
- 7.38 Pengujian identitas hendaklah dilaksanakan pada sampel dari tiap wadah bahan awal. (Lihat juga Butir 7.22)

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.
- 7.38 An identity test should be conducted on a sample from each container of starting material. (See also Section 7.22)

Produk Jadi

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

Pemantauan Lingkungan

- 7.41 Pemantauan lingkungan hendaklah dilakukan sebagai berikut:
- pemantauan teratur mutu air untuk proses, termasuk pada titik penggunaan, terhadap mutu kimiai dan mikrobiologis. Jumlah sampel dan metode pengujian hendaklah mampu mendekripsi organisme indikator dalam konsentrasi rendah, misalnya *Pseudomonas*;
 - pemantauan mikrobiologis secara berkala pada lingkungan produksi;
 - pengujian berkala terhadap lingkungan sekitar area produksi untuk mendekripsi produk lain yang dapat mencemari produk yang sedang diproses; dan
 - pemantauan cemaran udara.

Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan

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

- 7.43 Bila suatu bahan disimpan pada kondisi

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 :
- 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*
 - periodic microbiological monitoring of the production environment;
 - periodic testing of the environment around the production areas for the presence of other drug product that will contaminate the product being processed; and
 - 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 re-approved for use or rejected.

- 7.43 If a material is subjected to unusual

yang tidak sesuai dengan yang ditetapkan, bahan tersebut hendaklah diuji ulang dan dinyatakan lulus oleh bagian Pengawasan Mutu sebelum digunakan dalam proses.

Pengolahan Ulang

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

PROGRAM STABILITAS ON-GOING

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

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 an appropriate continuous 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 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

selama pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis *on-going*. Namun, apabila relevan, stabilitas produk pascarekonstitusi dapat juga dipantau.

7.49 Program stabilitas *on-going* hendaklah diuraikan dalam suatu protokol yang disusun menurut aturan umum yang tertera pada Bab 10 Dokumentasi dan hasilnya diformalisasi dalam suatu laporan. Peralatan yang digunakan untuk melaksanakan program stabilitas *on-going* (antara lain *stability chamber*) hendaklah dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas serta Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.

7.50 Protokol untuk program stabilitas *on-going* hendaklah menjangkau akhir masa edar dan hendaklah meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:

- jumlah bets per kekuatan dan per ukuran bets berbeda, di mana perlu;
- metode pengujian fisis, kimia, mikrobiologis dan biologis yang relevan;
- kriteria keberterimaan;
- rujukan metode pengujian;
- uraian sistem tutup wadah;
- interval pengujian (titik waktu);
- uraian kondisi penyimpanan (hendaklah menggunakan kondisi menurut standar ICH untuk pengujian jangka panjang yang konsisten dengan penandaan produk); dan
- parameter lain yang berlaku spesifik bagi produk.

7.51 Protokol untuk program stabilitas *on-going* dapat berbeda dengan protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen izin edar, apabila hal ini dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian, atau ketika pemutakhiran rekomendasi ICH).

7.52 Jumlah bets dan frekuensi pengujian hendaklah memberikan data yang cukup

and need not be monitored on an ongoing 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 conditions of storage (standardised ICH 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 longterm stability study as submitted in the marketing authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH recommendations).

7.52 The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient

jumlahnya untuk memungkinkan melakukan analisis tren. Kecuali dijustifikasi lain, minimal satu batch per tahun dari produk yang dibuat untuk tiap kekuatan dan tiap jenis pengemasan primer, bila relevan, hendaklah dicakup dalam program studi stabilitas (kecuali tidak ada yang diproduksi selama setahun). Untuk produk di mana pemantauan stabilitas *on-going* akan memerlukan pengujian yang menggunakan hewan dan tidak tersedia alternatif yang sesuai, teknik yang tervalidasi tersedia, frekuensi pengujian dapat mempertimbangkan pendekatan risiko – manfaat. Prinsip desain *bracketing* dan *matrixing* dapat diterapkan jika dijustifikasi dalam protokol secara ilmiah.

- 7.53 Dalam situasi tertentu, batches tambahan hendaklah dicakup dalam program stabilitas *on-going*. Misal, suatu studi stabilitas *on-going* hendaklah dilaksanakan pada tiap perubahan yang signifikan atau penyimpangan yang signifikan terhadap proses atau kemasan. Semua batches hasil kegiatan pengrajin ulang, pengolahan ulang atau pemulihian hendaklah juga dipertimbangkan untuk dicakup.

- 7.54 Hasil studi stabilitas *on-going* hendaklah dapat diakses oleh personil kunci dan, terutama, kepala bagian Pemastian Mutu. Apabila studi stabilitas *on-going* diselenggarakan pada lokasi di luar lokasi pembuatan produk ruahan atau produk akhir, hendaklah tersedia persetujuan tertulis antara kedua pihak.

Hasil studi stabilitas *on-going* hendaklah tersedia di lokasi pembuatan untuk diperiksa oleh Badan POM.

- 7.55 HULS atau tren atipikal yang signifikan hendaklah diselidiki. Semua hasil HULS yang dikonfirmasi, atau tren negatif yang signifikan, hendaklah dilaporkan kepada Badan POM. Dampak yang mungkin ada terhadap batches yang telah berada di pasaran hendaklah dipertimbangkan

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 head of Quality Assurance. 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 should be available at the site of manufacture for review by NADFC.

- 7.55 OOS or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, should be reported to NADFC. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with Chapter 9 Handling of

- sesuai Bab 9 Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk, dan dikonsultasikan dengan Badan POM.
- 7.56 Suatu rangkuman dari seluruh data yang dihasilkan, termasuk semua kesimpulan dari program, hendaklah dibuat tertulis dan disimpan. Rangkuman hendaklah selalu siap untuk ditinjau secara berkala.
- Product Complaint and Product Recall and in consultation with the NADFC.
- 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.

BAB 8**INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK****PRINSIP**

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

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

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

- Personalia;
- Bangunan termasuk fasilitas untuk personil;
- Perawatan bangunan dan peralatan;
- Penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi;
- Peralatan;
- Pengolahan dan pengawasan selama-proses;
- Pengawasan Mutu;
- Dokumentasi;
- Sanitasi dan higiene;
- Program validasi dan revalidasi;

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;
- Sanitation and hygiene;
- Validation and revalidation

- Kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
➤ Prosedur penarikan kembali obat jadi;
➤ Penanganan keluhan;
➤ Pengawasan label; dan
➤ Hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.
- Aspek-aspek tersebut hendaklah diperiksa secara berkala menurut program yang telah disusun untuk memverifikasi kepatuhan terhadap prinsip Pemastian Mutu.
- 8.2 Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh personil (-personil) perusahaan yang kompeten. Manajemen hendaklah membentuk tim inspeksi diri yang berpengalaman dalam bidangnya masing-masing dan memahami CPOB.
Audit independen oleh pihak ketiga juga dapat bermanfaat.
- 8.3 Inspeksi diri dapat dilaksanakan per bagian sesuai dengan kebutuhan perusahaan, namun inspeksi diri yang menyeluruh hendaklah dilaksanakan minimal 1 (satu) kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri hendaklah tertulis dalam prosedur inspeksi diri.
- 8.4 Semua hasil inspeksi diri hendaklah dicatat. Laporan hendaklah mencakup:
- Semua hasil pengamatan yang dilakukan selama inspeksi dan, bila memungkinkan,
 - Saran untuk tindakan perbaikan.
- Pernyataan dari tindakan yang dilakukan hendaklah dicatat.
- 8.5 Hendaklah ada program penindaklanjutan yang efektif. Manajemen perusahaan hendaklah mengevaluasi baik laporan inspeksi diri maupun tindakan perbaikan bila diperlukan.
- 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,
➤ 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

QUALITY AUDIT

- 8.6 It may be useful to supplement self inspections with a quality audit. A quality

mutu meliputi pemeriksaan dan penilaian semua atau sebagian dari sistem manajemen mutu dengan tujuan spesifik untuk meningkatkannya. Audit mutu umumnya dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independen atau suatu tim yang dibentuk khusus untuk hal ini oleh manajemen perusahaan. Audit mutu juga dapat diperluas terhadap pemasok dan penerima kontrak. (lihat Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak).

audit 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 Contract Manufacture and Analysis).

AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK

- 8.7 Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah bertanggung jawab bersama bagian lain yang terkait untuk memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan bahan pengemas yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.8 Hendaklah dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok hendaklah disiapkan dan ditinjau ulang.
- 8.9 Hendaklah dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi hendaklah mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok.

Jika audit diperlukan, audit tersebut hendaklah menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOB.
- 8.10 Semua pemasok yang telah ditetapkan hendaklah dievaluasi secara teratur.

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

PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK DAN PENARIKAN KEMBALI PRODUK

PRINSIP

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

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

KELUHAN

- 9.1 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk menangani keluhan dan memutuskan tindakan yang hendak dilakukan bersama staf yang memadai untuk membantunya. Apabila personil tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), maka ia hendaklah memahami cara penanganan seluruh keluhan, penyelidikan atau penarikan kembali produk.
- 9.2 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci penyelidikan, evaluasi, tindak lanjut yang sesuai, termasuk pertimbangan untuk penarikan kembali produk, dalam menanggapi keluhan terhadap obat yang diduga cacat.
- 9.3 Penanganan keluhan dan laporan suatu produk termasuk hasil evaluasi dari penyelidikan serta tindak lanjut yang dilakukan hendaklah dicatat dan dilaporkan kepada manajemen atau bagian yang terkait.
- 9.4 Perhatian khusus hendaklah diberikan

CHAPTER 9

HANDLING OF PRODUCT COMPLAINTS AND PRODUCT RECALLS

PRINCIPLE

All complaints and other information concerning potentially defective products must be carefully reviewed according to written procedures.

In order to provide for all contingencies, a system should be designed to recall, if necessary, promptly and effectively products known or suspected to be defective from the market.

COMPLAINTS

- 9.1 A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the head of Quality Management (Quality Assurance), the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.
- 9.2 There should be written procedures describing investigation, evaluation, appropriate follow-up action, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.
- 9.3 The handling of product complaints and reports including result of their evaluation of investigation and the follow-up actions taken should be recorded and reported to the relevant management or department.
- 9.4 Special attention should be given to

- untuk menetapkan apakah keluhan disebabkan oleh pemalsuan.
- 9.5 Tiap keluhan yang menyangkut kerusakan produk hendaklah dicatat yang mencakup rincian mengenai asal-usul keluhan dan diselidiki secara menyeluruh dan mendalam. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah dilibatkan dalam pengkajian masalah tersebut.
- 9.6 Jika produk pada suatu batch ditemukan atau diduga cacat, maka hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa batch lain untuk memastikan apakah batch lain juga terpengaruh. Khusus batch yang mengandung hasil pengolahan ulang dari batch yang cacat hendaklah diselidiki.
- 9.7 Setelah melakukan penyelidikan dan evaluasi terhadap laporan dan keluhan mengenai suatu produk hendaklah dilakukan tindak lanjut. Tindak lanjut ini mencakup:
- tindakan perbaikan bila diperlukan;
 - penarikan kembali satu batch atau seluruh produk akhir yang bersangkutan; dan
 - tindakan lain yang tepat.
- 9.8 Catatan keluhan hendaklah dikaji secara berkala untuk mengidentifikasi hal yang spesifik atau masalah yang berulang terjadi, yang memerlukan perhatian dan kemungkinan penarikan kembali produk dari peredaran.
- 9.9 Badan POM hendaklah diberitahukan apabila industri farmasi mempertimbangkan tindakan yang terkait dengan kemungkinan kesalahan pembuatan, kerusakan produk, pemalsuan atau segala hal lain yang serius mengenai mutu produk.
- establishing whether a complaint was caused because of counterfeiting
- 9.5 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The head of Quality Control should normally be involved in the study of such problems.
- 9.6 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain reworks of the defective batch should be investigated.
- 9.7 A follow up action should be taken after investigation and evaluating of the product complaint and report. The action may include:
- corrective action where applicable;
 - recall of the batch or all the finished products; and
 - other appropriate action.
- 9.8 Complaints record should be reviewed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly the recall of marketed products.
- 9.9 The NADFC should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, counterfeiting or any other serious quality problems with a product.

PENARIKAN KEMBALI PRODUK

- 9.10 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengoordinasikan

PRODUCT RECALLS

- 9.10 A person should be designated as responsible for execution and co-ordination of recalls and should be

penarikan kembali produk dan hendaklah ditunjang oleh staf yang memadai untuk menangani semua aspek penarikan kembali sesuai dengan tingkat urgensinya. Personil tersebut hendaklah independen terhadap bagian penjualan dan pemasaran. Jika personil ini bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), maka ia hendaklah memahami segala operasi penarikan kembali.

- 9.11 Hendaklah tersedia prosedur tertulis, yang diperiksa secara berkala dan dimutakhirkan jika perlu, untuk mengatur segala tindakan penarikan kembali.
- 9.12 Operasi penarikan kembali hendaklah mampu untuk dilakukan segera dan tiap saat.
- 9.13 Pelaksanaan Penarikan Kembali
- a) Tindakan penarikan kembali produk hendaklah dilakukan segera setelah diketahui ada produk yang cacat mutu atau diterima laporan mengenai reaksi yang merugikan;
 - b) Pemakaian produk yang berisiko tinggi terhadap kesehatan, hendaklah dihentikan dengan cara embargo yang dilanjutkan dengan penarikan kembali dengan segera. Penarikan kembali hendaklah menjangkau sampai tingkat konsumen;
 - c) Sistem dokumentasi penarikan kembali produk di industri farmasi, hendaklah menjamin bahwa embargo dan penarikan kembali dilaksanakan secara cepat, efektif dan tuntas; dan
 - d) Pedoman dan prosedur penarikan kembali terhadap produk hendaklah dibuat untuk memungkinkan embargo dan penarikan kembali dapat dilakukan dengan cepat dan efektif dari seluruh mata rantai distribusi.
- 9.14 Catatan dan laporan termasuk hasil tindakan embargo dan penarikan kembali produk hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 9.11 There should be established written procedures, regularly checked and updated when necessary, in order to organise any recall activity.
- 9.12 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time.
- 9.13 Institution of Recall
- a) A product recall should be instituted immediately after discovery of a quality defect or receiving report of adverse reaction of the product;
 - b) Products with high health risk should be prevented from further usage by having them under embargo as well as recalling the products immediately. The recall point should reach the consumer level;
 - c) The manufacturer documentation system for product recall should ensure that recall and embargo have been adequate quickly, effectively and completely carried out; and
 - d) Procedure and guideline to recall a product should be established to enable the recall and embargo be quickly and effectively carried out from all points of distribution.
- 9.14 The record and report of product recall including the result of product recall and embargo action should be properly documented.

supported by sufficient staff to handle all the aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency. This responsible person should normally be independent of the sales and marketing organisation. If this person is not the head of Quality Management (Quality Assurance), the latter should be made aware of any recall operation.

- 9.15 Otoritas pengawas obat negara ke mana produk didistribusikan hendaklah diinformasikan segera apabila akan dilakukan penarikan kembali karena cacat atau dugaan cacat.
- 9.16 Catatan distribusi hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personil (-personil) yang bertanggung jawab terhadap penarikan kembali. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telefon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bets dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor dan sampel medis.
- 9.17 Produk yang ditarik kembali hendaklah diberi identifikasi dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut.
- 9.18 Perkembangan proses penarikan kembali hendaklah dicatat dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk yang dikirim dan yang ditemukan kembali.
- 9.19 Efektivitas penyelenggaraan penarikan kembali hendaklah dievaluasi dari waktu ke waktu.
- 9.15 All regulatory authorities of all countries to which products may have been distributed should be informed promptly if products are intended to be recalled because they are, or are suspected of, being defective.
- 9.16 The distribution records should be readily available to the personnel(s) 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 and medical samples.
- 9.17 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate.
- 9.18 The progress of the recall process should be recorded and a final report issued, including reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.
- 9.19 The effectiveness of the arrangements for recalls should be evaluated from time to time.

BAB 10

DOKUMENTASI

PRINSIP

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

UMUM

- 10.1 Spesifikasi menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu.
- Dokumen Produksi Induk, Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk (Formula Pembuatan, Instruksi Pengolahan dan Instruksi Pengemasan) menyatakan seluruh bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan serta menguraikan semua operasi pengolahan dan pengemasan.
- Prosedur berisi cara untuk melaksanakan operasi tertentu, misalnya pembersihan, berpakaian, pengendalian lingkungan, pengambilan sampel, pengujian, dan pengoperasian peralatan.
- Catatan menyajikan riwayat tiap batch produk, termasuk distribusinya dan semua keadaan yang relevan yang berpengaruh pada mutu produk akhir.

CHAPTER 10

DOCUMENTATION

PRINCIPLE

Documentation is a part of management information system, and good documentation constitutes an essential part of the quality assurance. Clear documentation is fundamental for ensuring that each personnel receives clear and detailed description of the relevant job assignment to minimize the risk of misinterpretation and error, which are normally associated with habits of communication by oral practice only. Specifications, Master Production Document/Manufacturing Formula, procedures, methods and instructions, reports and records must be free from errors and available in writing. The legibility of documents is of paramount importance.

GENERAL

- 10.1 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 Documents, Master Processing Procedure and Master Packaging Procedure (Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instruction) state all starting materials and packaging materials used and lay down all processing and packaging operations.
- Procedures give directions for performing certain operations e.g. cleaning, clothing, environmental control, sampling, testing, and equipment operations.
- Records provide a history of each batch of product, including its distribution, and also of all other relevant circumstances pertinent for

		the quality of the final product.
10.2	Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan cermat. Bagian dokumen pembuatan dan hendaklah sesuai dengan dokumen persetujuan izin edar yang relevan.	10.2 Document should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorization dossiers.
10.3	Dokumen hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personil yang sesuai dan diberi wewenang.	10.3 Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorized persons.
10.4	Isi dokumen hendaklah tidak bermakna ganda; judul, sifat dan tujuannya hendaklah dinyatakan dengan jelas. Penampilan dokumen hendaklah dibuat rapi dan mudah dicek. Dokumen hasil reproduksi hendaklah jelas dan terbaca. Reproduksi dokumen kerja dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kekeliruan yang disebabkan proses reproduksi.	10.4 Documents should have unambiguous contents; title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.
10.5	Dokumen hendaklah dikaji ulang secara berkala dan dijaga agar selalu mutakhir. Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindarkan penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku secara tidak sengaja.	10.5 Documents 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	Dokumen hendaklah tidak ditulisan-tangan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, maka pencatatan ini hendaklah ditulisan-tangan dengan jelas, terbaca, dan tidak dapat dihapus. Hendaklah disediakan ruang yang cukup untuk mencatat data.	10.6 Document should not be hand-written; although, where documents require the entry data; these entries may be made clear, legible, indelible handwriting. Sufficient space should be provided for such entries.
10.7	Semua perubahan yang dilakukan terhadap pencatatan pada dokumen hendaklah ditandatangani dan diberi tanggal; perubahan hendaklah memungkinkan pembacaan informasi semula. Di mana perlu, alasan perubahan hendaklah dicatat. Pencatatan hendaklah dibuat atau dilengkapi pada tiap langkah yang dilakukan dan sedemikian rupa	10.7 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded. The records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all

	<p>sehingga semua aktivitas yang signifikan mengenai pembuatan obat dapat ditelusuri. Catatan pembuatan hendaklah disimpan selama paling sedikit satu tahun setelah tanggal daluwarsa produk jadi.</p> <p>10.8 Data dapat dicatat dengan menggunakan sistem pengolahan data elektronis, cara fotografis atau cara lain yang dapat diandalkan, namun prosedur rinci berkaitan dengan sistem yang digunakan hendaklah tersedia, dan akurasi catatan hendaklah dicek. Apabila dokumentasi dikelola dengan menggunakan metode pengolahan data elektronis, hanya personil yang diberi wewenang boleh mengentri atau memodifikasi data dalam komputer dan hendaklah perubahan dan penghapusannya dicatat; akses hendaklah dibatasi dengan menggunakan kata sandi (<i>password</i>) atau dengan cara lain, dan hasil entri dari data kritis hendaklah dicek secara independen. Catatan bets yang disimpan secara elektronis hendaklah dilindungi dengan transfer pendukung (<i>back-up transfer</i>) menggunakan pita magnet, mikrofilm, kertas atau cara lain. Adalah sangat penting bahwa data selalu tersedia selama kurun waktu penyimpanan.</p>		<p>significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable. They should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.</p> <p>10.8 Data may be recorded by electronic data processing systems, photographic or other reliable means, but detailed procedures relating to the system in use ought to be available, and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data processing methods, only authorized persons should be able to enter or modify data in the computer and there should be a record of changes and deletions; access should be restricted by password or other means and the result of entry of critical data should be independently checked. Batch records electronically stored should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, paper or other means. It is particularly important that the data ready available throughout the period of retention.</p>
DOKUMEN YANG DIPERLUKAN		DOCUMENTS REQUIRED	
Spesifikasi		Specifications	
	<p>10.9 Hendaklah tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal; di mana perlu, hendaklah juga tersedia spesifikasi bagi produk antara dan produk ruahan.</p>		<p>10.9 There should be appropriately authorized and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products; where appropriate, they should be also available for intermediate or bulk products.</p>
Spesifikasi Bahan Awal		Specifications for Starting Materials	
	<p>10.10 Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup, di mana diperlukan:</p>		<p>10.10 The specifications for starting materials should include, if applicable:</p>

a) deskripsi bahan, termasuk:

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

Spesifikasi Bahan Pengemas

10.11 Spesifikasi bahan pengemas hendaklah mencakup, di mana diperlukan:

a) deskripsi bahan, termasuk

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

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

10.12 Spesifikasi produk antara dan produk ruahan hendaklah tersedia, apabila produk tersebut dibeli atau dikirim,

a) a description of the material, including:

- the designated name and the internal code reference;
- the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
- the approved suppliers and, if possible, the original producer of the material;
- microbiological standards, if any;

b) directions for sampling and testing or reference to procedures;

c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;

d) storage conditions and precautions; and

e) the maximum period of storage before re-examination.

Specifications for Packaging Materials

10.11 The specifications for packaging materials should include, if applicable:

a) a description of the material, including

- the designated name and the internal code reference;
- the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
- the approved suppliers and, if possible, the original producer of the material;
- microbiological standards, if any; and
- a specimen of printed materials, including colour;

b) directions for sampling and testing or reference to procedures;

c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;

d) storage conditions and precautions; and

e) the maximum period of storage before re-examination.

Specifications for Intermediate and Bulk Products

10.12 Specification for intermediate and bulk products should be available if these are purchased or dispatched, or if data

atau apabila data dari produk antara digunakan untuk mengevaluasi produk jadi. Spesifikasi hendaklah mirip dengan spesifikasi bahan awal atau produk jadi, sesuai keperluan.

obtained from intermediate products are used for the evaluation of the finished product. The specifications should be similar to specifications for starting materials or finished products, as appropriate.

Spesifikasi Produk Jadi

- 10.13 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup:
- nama produk yang ditentukan dan kode referen (kode produk);
 - formula/komposisi atau rujukan;
 - deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan, termasuk ukuran kemasan;
 - petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
 - persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
 - kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, bila diperlukan; dan
 - masa edar/simpan.

Dokumen Produksi

- 10.14 Dokumen yang esensial dalam produksi adalah:
- Dokumen Produksi Induk yang berisi formula produksi dari suatu produk dalam bentuk sediaan dan kekuatan tertentu, tidak tergantung dari ukuran bets;
 - Prosedur Produksi Induk, terdiri dari Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk, yang masing-masing berisi prosedur pengolahan dan prosedur pengemasan yang rinci untuk suatu produk dengan bentuk sediaan, kekuatan dan ukuran bets spesifik. Prosedur Produksi Induk dipersyaratkan divalidasi sebelum mendapat pengesahan untuk digunakan; dan
 - Catatan Produksi Bets, terdiri dari Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, yang merupakan reproduksi dari masing-masing Prosedur Pengolahan Induk

Specifications for Finished Products

- 10.13 Specifications for finished products should include :
- the designated name of the product and the code reference;
 - the formula or reference to;
 - a description of the pharmaceutical form and packaging details, including pack size;
 - directions for sampling and testing or reference to procedures;
 - qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
 - storage conditions and any special handling precautions, where applicable; and
 - the shelf-life.

Production Documents

- 10.14 The documents in production essentially are :
- Master Production Document which contain the production formula of a product in its dosage form and strength irrespective of the batch size;
 - Master Production Procedure consisting of Master Processing Procedure and Master Packaging Procedure which contain a detailed procedure for processing and packaging respectively of a product in its dosage form, strength and specific batch size. The Master Production Procedure requires validation before it is authorized for use; and
 - Batch Production Records consisting of Batch Processing Record and Batch Packaging Record which are reproductions of their respective Master Production

dan Prosedur Pengemasan Induk, dan berisi semua data dan informasi yang berkaitan dengan pelaksanaan produksi dari suatu batch produk. Kadang-kadang pada Catatan Produksi Bets, prosedur yang tertera dalam Prosedur Produksi Induk tidak lagi dicantumkan secara rinci.

Dokumen Produksi Induk

- 10.15 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal hendaklah mencakup nama, bentuk sediaan, kekuatan dan deskripsi produk, nama penyusun dan bagiannya, nama pemeriksa serta daftar distribusi dokumen dan berisi hal sebagai berikut:
- 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;
 - komposisi atau formula produk untuk tiap satuan dosis dan untuk satu sampel ukuran bets;
 - daftar lengkap bahan awal, baik yang tidak akan berubah maupun yang akan mengalami perubahan selama proses;
 - spesifikasi bahan awal;
 - daftar lengkap bahan pengemas;
 - spesifikasi bahan pengemas primer;
 - prosedur pengolahan dan pengemasan;
 - daftar peralatan yang dapat digunakan untuk pengolahan dan pengemasan;
 - pengawasan selama-proses pengolahan dan pengemasan; dan
 - masa edar/simpan.

Procedure and contain all data and information related to the production of a batch of product. The Batch Production Records, the procedure as outlined in the Master Production Procedure, is sometime not given in detail.

Master Production Document

- 10.15 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:
- 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;
 - product composition or formula for one dosage unit as well as for a sample of batch size;
 - a complete list of starting materials whether they remain unchanged or become altered during processing;
 - specification of starting materials;
 - a complete list of packaging materials;
 - specification of primary packaging materials;
 - processing and packaging procedures;
 - list of equipment which may be used for processing and packaging;
 - in-process control during processing and packaging; and
 - product shelf-life.

Prosedur Pengolahan Induk

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

Master Processing Procedure

- 10.16 A formally authorized Master Processing Procedure should exist for each product and batch size to be manufactured. The Master Processing Procedure should include:
- the name of the product, with a product reference code relating to the specification;
 - a description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;
 - a list of all starting materials to be used, with the amount of each, described using the designate name and a reference which is unique to that material; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;
 - a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of the relevant intermediate yield, where applicable;
 - a statement of the processing location and the principal equipment to be used;
 - the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilizing);
 - detailed stepwise processing instructions (e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);
 - the instructions for any in-process controls with their limits;
 - where necessary, the requirement for bulk storage of the products; including the container, labelling and special storage conditions where applicable; and
 - any special precautions to be observed.

Prosedur Pengemasan Induk

- 10.17 Prosedur Pengemasan Induk yang disahkan secara formal hendaklah tersedia untuk tiap produk dan ukuran bets serta ukuran dan jenis kemasan. Dokumen ini umumnya mencakup, atau merujuk, pada hal berikut:
- nama produk;
 - deskripsi bentuk sediaan dan kekuatannya, di mana perlu;
 - ukuran kemasan yang dinyatakan dalam angka, berat atau volume produk dalam wadah akhir;
 - daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan untuk satu bets standar, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
 - di mana sesuai, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor bets dan tanggal daluwarsa bets;
 - tindakan khusus yang harus diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur (*line clearance*) sebelum kegiatan dimulai;
 - uraian kegiatan pengemasan, termasuk segala kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan
 - pengawasan selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas penerimaan.

Catatan Pengolahan Bets

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

Master Packaging Procedure

- 10.17 There should be formally authorized Master Packaging Procedures for each product for each batch size as well as pack size and type. This should normally include, or have a reference to, the following:
- name of the product;
 - description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;
 - the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;
 - a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specification of each packaging material;
 - where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging material, and specimens indicating where to apply batch number references, and expiry date of the product batch;
 - special precaution to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;
 - a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; and
 - details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

Batch Processing Record

- 10.18 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Master Processing Procedure. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors.

The record should carry the number of

nomor bets yang sedang dibuat.

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

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

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

the batch being manufactured.

Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned processing, and that equipment is clean and suitable for use.

During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken and, after completion; the record should be dated and signed in agreement by the person responsible for the processing operations:

- a) the name of the product;
- b) dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of processing;
- c) name of person responsible for each stage of processing;
- d) initials of the operator of different significant steps of processing and, where appropriate, of the person who checked each of these operations (e.g. weighing);
- e) the batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed or measured (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
- f) any relevant processing operation or event and major equipment used;
- g) a record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
- h) the amount of product yield obtained at different and pertinent stages of processing; and
- i) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the Master Processing Procedure.

Catatan Pengemasan Bets

- 10.19 Catatan Pengemasan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang dikemas. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk yang berlaku dan metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindarkan kesalahan transkripsi. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets dan jumlah produk jadi yang direncanakan akan diperoleh.
- Sebelum suatu kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan yang dicatat, bahwa peralatan dan tempat kerja telah bebas dari produk dan dokumen sebelumnya atau bahan yang tidak diperlukan untuk pengemasan yang direncanakan, serta peralatan bersih dan sesuai untuk penggunaannya.
- Selama pengemasan, informasi sebagai berikut hendaklah dicatat pada saat tiap tindakan dilakukan dan setelah lengkap hendaklah catatan diberi tanggal dan ditandatangani dengan persetujuan dari personil yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengemasan:
- nama produk;
 - tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;
 - nama personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan kegiatan pengemasan;
 - paraf operator dari berbagai langkah pengemasan yang signifikan;
 - catatan pemeriksaan terhadap identitas dan konformitas dengan Prosedur Pengemasan Induk termasuk hasil pengawasan selama-proses;
 - rincian kegiatan pengemasan yang dilakukan, termasuk referensi peralatan dan jalur pengemasan yang digunakan;
 - apabila dimungkinkan, sampel bahan pengemas cetak yang digunakan, termasuk spesimen dari kodifikasi bets, pencetakan tanggal datuwarasa serta semua pencetakan

Batch Packaging Record

- 10.19 A Batch Packaging Record should be kept for each batch packed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Master Packaging Procedure and the method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained.

Before any packaging operation begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging, and that equipment is clean and suitable for use.

The following information should be entered at the time each action is taken and, after completion; the record should be dated and signed in agreement by the person(s) responsible for the packaging operations:

- the name of the product;
- the date(s) and times of the packaging operations;
- the name of the responsible persons carrying out the packaging operation;
- the initials of the operators of different significant steps;
- record of checks for identity and conformity with the Master Packaging Procedure including the results of in-process controls;
- details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;
- whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;

- tambahan;
- h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk semua penyimpanan terhadap Prosedur Pengemasan Induk; dan
 - i) jumlah dan nomor referen atau identifikasi dari semua bahan pengemas cetak dan produk ruahan yang diserahkan, digunakan, dimusnahkan atau dikembalikan ke stok dan jumlah produk yang diperoleh untuk melakukan rekonsiliasi yang memadai.
- h) notes on any special problems or unusual events including details with signed authorization for any deviation from the Master Packaging Procedure; and
 - i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation.

Prosedur dan Catatan

Penerimaan

- 10.20 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak.
- 10.21 Catatan penerimaan hendaklah mencakup:
- a) nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
 - b) nama “internal” dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan a)];
 - c) tanggal penerimaan;
 - d) nama pemasok dan, bila mungkin, nama pembuat;
 - e) nomor bets atau referen pembuat;
 - f) jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
 - g) nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
 - h) segala komentar yang relevan (misal, kondisi wadah saat diterima).
- 10.22 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penandaan karantina internal dan penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

Procedures and Records

Receipt

- 10.20 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting, primary and printed packaging material.
- 10.21 The records of the receipts should include:
- a) the name of material on the delivery note and containers;
 - b) the “in-house” name and/or code of material [if different from a)];
 - c) date of receipt;
 - d) supplier’s name and, if possible, 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 (e.g. state of the containers).
- 10.22 There should be written procedures for the internal labelling quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

Pengambilan Sampel

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

Pengujian

10.24 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengujian bahan dan produk yang diperoleh dari tiap tahap produksi yang menguraikan metode dan alat yang harus digunakan. Pengujian yang dilaksanakan hendaklah dicatat (lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.32 – 7.36).

Lain-lain

10.25 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan dan penolakan tertulis untuk bahan dan produk dan terutama pelulusan untuk penjualan produk jadi oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

10.26 Catatan mengenai distribusi tiap bets produk hendaklah disimpan untuk memfasilitasi penarikan kembali bets bila perlu (lihat Bab 9 Penanganan Keluhan Terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk).

10.27 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan yang berkaitan mengenai tindakan yang harus diambil atau kesimpulan yang dicapai, di mana berlaku, untuk:

- validasi, misalnya proses, prosedur, prosedur analisis, sistem komputerisasi;
- perakitan peralatan, kualifikasi dan kalibrasi;

Sampling

10.23 There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorized to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality (see Chapter 7 Quality Control, Sections 7.17. – 7.31).

Testing

10.24 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of production, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded (see Chapter 7 Quality Control, Section 7.32 - 7.36).

Others

10.25 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the head of Quality Management (Quality Assurance).

10.26 Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order to facilitate the recall of the batch if necessary (see Chapter 9 Handling of Product Complaint and Product Recall).

10.27 There should be written procedures and the associated records of actions to be taken or conclusions reached, where appropriate, for:

- validation, e.g. process, procedures, analytical procedures, computerized systems;
- equipment assembly, qualification and calibration;

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ perawatan, pembersihan dan sanitasi; ➤ hal yang berkaitan dengan personil termasuk pelatihan, pakaian, higiene; ➤ pemantauan lingkungan; ➤ pengendalian hama; ➤ keluhan; dan ➤ penarikan kembali produk. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ maintenance, cleaning and sanitization; ➤ personnel matters including training, clothing, hygiene; ➤ environmental monitoring; ➤ pest control; ➤ complaints; and ➤ recalls. |
| <p>10.28 Hendaklah tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama pembuatan dan pengujian.</p> | <p>10.28 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.</p> |
| <p>10.29 Hendaklah disediakan buku log untuk mencatat peralatan utama atau kritis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, perawatan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personil yang melaksanakan kegiatan tersebut.</p> | <p>10.29 Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried out these operations.</p> |
| <p>10.30 Pada buku log hendaklah juga dicatat dalam urutan kronologis penggunaan peralatan utama atau kritis dan area tempat produk diolah.</p> | <p>10.30 Log books should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed.</p> |

BAB 11

PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK

PRINSIP

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

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

UMUM

- 11.1 Hendaklah dibuat kontrak tertulis yang meliputi pembuatan dan/atau analisis obat yang dikontrakkan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 11.2 Semua pengaturan untuk pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak termasuk usul perubahan dalam pengaturan teknis atau pengaturan lain hendaklah sesuai dengan izin edar untuk produk bersangkutan.
- 11.3 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, pelulusan akhir harus

CHAPTER 11

CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS

PRINCIPLE

Contract manufacture and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or work of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. The contract must clearly state the way in which the head of Quality Management (Quality Assurance) releasing each batch of product for sale exercises his full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the NADFC with respect to the granting of marketing and manufacturing authorizations. 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 manufacture and/or analysis arranged under contract and any technical arrangements made in connection with it.
- 11.2 All arrangements for contract manufacture and analysis including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with the marketing authorization for the product concerned.
- 11.3 In the case of contract analysis, the final approval for release must be

diberikan oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) Pemberi Kontrak.

given by the head of Quality Management (Quality Assurance) of the contract giver.

PEMBERI KONTRAK

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

THE CONTRACT GIVER

- 11.4 The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work or tests required and for ensuring by means of the contract that the principles and Good Manufacturing Practices Guidelines as interpreted in these Guidelines are followed.
- 11.5 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorization and any other legal requirements. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work or tests which might pose a hazard to his premises, equipment, personnel, other materials or other products.
- 11.6 The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by the head of Quality Management (Quality Assurance).

PENERIMA KONTRAK

- 11.7 Penerima Kontrak harus mempunyai gedung dan peralatan yang cukup, pengetahuan dan pengalaman, dan personil yang kompeten untuk melakukan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan memuaskan. Pembuatan obat berdasarkan kontrak hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang

THE CONTRACT ACCEPTOR

- 11.7 The Contract Acceptor must have adequate premises and equipment, knowledge and experience, and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer holding GMP certificate issued by the NADFC.

- diterbitkan oleh Badan POM.
- 11.8 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk dan bahan yang diterima sesuai dengan tujuan penggunaannya.
- 11.9 Penerima Kontrak hendaklah tidak mengalihkan pekerjaan atau pengujian apa pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak kepada pihak ketiga, tanpa terlebih dahulu dievaluasi dan disetujui oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima Kontrak dan pihak ketiga mana pun hendaklah memastikan bahwa informasi pembuatan dan analisis disediakan kepada pihak ketiga dengan cara yang sama seperti yang dilakukan pada awalnya antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.
- 11.10 Penerima Kontrak hendaklah membatasi diri dari segala aktifitas yang dapat berpengaruh buruk pada mutu produk yang dibuat dan/atau dianalisis untuk Pemberi Kontrak.
- 11.8 The Contract Acceptor should ensure that all products or materials delivered to him are suitable for their intended purpose.
- 11.9 The Contract Acceptor should not pass to a third party any of the work or tests entrusted to him under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.
- 11.10 The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analyzed for the Contract Giver.

KONTRAK

- 11.11 Kontrak hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak yang berhubungan dengan produksi dan pengendalian mutu produk. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personil yang kompeten yang mempunyai pengetahuan yang sesuai di bidang teknologi farmasi, analisis dan Cara Pembuatan Obat yang Baik. Semua pengaturan pembuatan dan analisis harus sesuai dengan izin edar dan disetujui oleh kedua belah pihak.
- 11.12 Kontrak hendaklah menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap batch produk untuk diedarkan dan memastikan bahwa tiap batch telah dibuat dan diperiksa pemenuhannya terhadap persyaratan izin edar yang

THE CONTRACT

- 11.11 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities relating to the manufacture and control of the product. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and Good Manufacturing Practices. All arrangements for manufacture and analysis must be in accordance with the marketing authorization and agreed by both parties.
- 11.12 The contract should specify the way in which the head of Quality Management (Quality Assurance) releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for

- menjadi tanggung jawab penuh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
- 11.13 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas penanggung jawab pengadaan, pengujian dan pelulusan bahan, produksi dan pengendalian mutu, termasuk pengawasan selama-proses, dan penanggung jawab pengambilan sampel dan fungsi analisis. Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, kontrak hendaklah menyatakan apakah Penerima Kontrak mengambil atau tidak mengambil sampel di sarana pembuat obat.
- 11.14 Catatan pembuatan, analisis dan distribusi, serta sampel pertinggal hendaklah disimpan oleh, atau disediakan untuk, Pemberi Kontrak. Semua catatan yang relevan untuk penilaian mutu produk, bila terjadi keluhan atau cacat produk, harus dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur penanganan produk cacat dan penarikan kembali obat yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.
- 11.15 Kontrak hendaklah memuat izin Pemberi Kontrak untuk menginspeksi sarana Penerima Kontrak.
- 11.16 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa dia merupakan subjek untuk diinspeksi oleh Badan POM.
- 11.17 Kontrak hendaklah menguraikan penanganan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan ruahan, dan produk jadi bila bahan atau produk tersebut ditolak. Kontrak hendaklah juga menguraikan prosedur yang harus diikuti bila analisis berdasarkan kontrak menunjukkan bahwa produk yang diuji harus ditolak.
- 11.13 The contract should describe clearly who is responsible for purchasing materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the Contract Acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.
- 11.14 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 must be accessible and specified in the defect/recall procedures of the Contract Giver.
- 11.15 The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities of the Contract Acceptor.
- 11.16 In case of contract analysis, the Contract Acceptor should understand that he is subject to inspection by the NADFC.
- 11.17 The contract should describe the handling of starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products and finished products if they are rejected. It should also describe the procedure to be followed if the contract analysis shows that the tested product must be rejected.

BAB 12

KUALIFIKASI DAN VALIDASI

PRINSIP

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

PERENCANAAN VALIDASI

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

CHAPTER 12

QUALIFICATION AND VALIDATION

PRINCIPLE

This chapter describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of medicinal products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation.

PLANNING FOR VALIDATION

- 12.1 All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a Validation Master Plan (VMP) or equivalent documents.
- 12.2 The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear.
- 12.3 The VMP should contain data on at least the following:
 - validation policy;
 - organisational structure of validation activities;
 - summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated;
 - documentation format: the format to be used for protocols and reports; planning and scheduling;
 - change control; and
 - reference to existing documents.
- 12.4 In case of large projects, it may be necessary to create separate validation master plans.

DOKUMENTASI

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

DOCUMENTATION

- 12.5 A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the head of Quality Management (Quality Assurance). The protocol should specify critical steps and acceptance criteria.
- 12.6 A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification.
- 12.7 After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation.

KUALIFIKASI

Kualifikasi Desain (KD)

- 12.8 Kualifikasi Desain (KD) adalah unsur pertama dalam melakukan validasi terhadap fasilitas, sistem atau peralatan baru.
- 12.9 Desain hendaklah memenuhi ketentuan CPOB dan didokumentasikan.

QUALIFICATION

Design Qualification

- 12.8 The first element of the validation of new facilities, systems or equipment could be design qualification (DQ).
- 12.9 The compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented.

Kualifikasi Instalasi (KI)

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

Installation Qualification

- 12.10 Installation qualification (IQ) should be performed on new or modified facilities, systems and equipment.

- 12.11 KI hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- instalasi peralatan, pipa dan sarana penunjang dan instrumentasi hendaklah sesuai dengan spesifikasi dan gambar teknik yang didesain;
 - pengumpulan dan penyusunan dokumen pengoperasian dan perawatan peralatan dari pemasok;
 - ketentuan dan persyaratan kalibrasi; dan
 - verifikasi bahan konstruksi.
- 12.11 IQ should include, but not be limited to the following:
- installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;
 - collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;
 - calibration requirements; and
 - verification of materials of construction.

Kualifikasi Operasional (KO)

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

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

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

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

Kualifikasi Kinerja (KK)

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

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

- pengujian dengan menggunakan bahan baku, bahan pengganti yang

Operational Qualification

12.12 Operational qualification (OQ) is performed after IQ has been completed, reviewed and approved.

12.13 OQ should include, but not be limited to the following:

- tests that have been developed from knowledge of processes, systems and equipment; and
- tests to include a condition or a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as “worst case” conditions.

12.14 The completion of a successful operational qualification should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal “release” of the facilities, systems and equipment.

Performance Qualification

12.15 Performance qualification (PQ) is performed after both IQ and OQ have been completed, reviewed and approved.

12.16 PQ should include, but not be limited to the following:

- tests, using production materials, qualified substitutes or simulated

- memenuhi spesifikasi atau produk simulasi yang dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, fasilitas, sistem dan peralatan;
- b) uji yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah.
- 12.17 Meskipun KK diuraikan sebagai kegiatan terpisah, dalam beberapa kasus pelaksanaannya dapat disatukan dengan KO.

Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang telah Operasional

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

VALIDASI PROSES

Umum

- 12.19 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam bab ini berlaku untuk pembuatan sediaan obat, yang mencakup validasi proses baru (*initial validation*), validasi bila terjadi perubahan proses dan validasi ulang.
- 12.20 Pada umumnya validasi proses dilakukan sebelum produk dipasarkan (validasi prospektif). Dalam keadaan tertentu, jika hal di atas tidak memungkinkan, validasi dapat juga dilakukan selama proses produksi rutin dilakukan (validasi konkuren). Proses yang sudah berjalan hendaklah juga divalidasi (validasi retrospektif).
- 12.21 Fasilitas, sistem dan peralatan yang

product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment;

- b) tests to include a condition or set of conditions encompassing upper and lower operating limits.

- 12.17 Although PQ is described as a separate activity, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ.

Qualification of Established (in-use) Facilities, Systems and Equipment

- 12.18 Evidence should be available to support and verify the operating parameters and limits for the critical variables of the operating equipment. Additionally, the calibration, cleaning, preventative maintenance, operating procedures and operator training procedures and records should be documented.

PROCESS VALIDATION

General

- 12.19 The requirements and principles outlined in this chapter are applicable to the manufacture of pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes and revalidation.
- 12.20 Process validation should normally be completed prior to the distribution and sale of the medicinal product (prospective validation). In exceptional circumstances, where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (concurrent validation). Processes in use for some time should also be validated (retrospective validation).

- 12.21 Facilities, systems and equipment to

digunakan hendaklah telah terkualifikasi dan metode analisis hendaklah divalidasi. Personil yang melakukan validasi hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai.	be used should have been qualified and analytical testing methods should be validated. Staff taking part in the validation work should have been appropriately trained.
12.22 Fasilitas, sistem, peralatan dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk verifikasi bahwa fasilitas, sistem, peralatan dan proses tersebut masih bekerja dengan baik.	12.22 Facilities, systems, equipment and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner.
Validasi Prospektif	Prospective Validation
12.23 Validasi prospektif hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut: <ul style="list-style-type: none">➤ uraian singkat suatu proses;➤ ringkasan tahap kritis proses pembuatan yang harus diinvestigasi;➤ daftar peralatan/fasilitas yang digunakan termasuk alat ukur, pemantau dan pencatat serta status kalibrasinya;➤ spesifikasi produk jadi untuk diluluskan;➤ daftar metode analisis yang seharusnya;➤ usul pengawasan selama-proses dan kriteria penerimaan;➤ pengujian tambahan yang akan dilakukan termasuk kriteria penerimaan dan validasi metode analisinya, bila diperlukan;➤ pola pengambilan sampel (lokasi dan frekuensi);➤ metode pencatatan dan evaluasi hasil;➤ fungsi dan tanggung jawab; dan➤ jadwal yang diusulkan;	12.23 Prospective validation should include, but not be limited to the following: <ul style="list-style-type: none">➤ short description of the process;➤ summary of the critical processing steps to be investigated;➤ list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with its calibration status;➤ finished product specifications for release;➤ list of analytical methods, as appropriate;➤ proposed in-process controls with acceptance criteria;➤ additional testing to be carried out, with acceptance criteria and analytical validation, as appropriate;➤ sampling plan (location and frequency);➤ methods for recording and evaluating results;➤ functions and responsibilities; and➤ proposed timetable.
12.24 Dengan menggunakan prosedur (termasuk komponen spesifik) yang telah ditetapkan, bets berurutan dapat diproduksi dalam kondisi rutin. Secara teoritis, jumlah proses produksi dan pengamatan yang dilakukan sudah cukup menggambarkan variasi dan menetapkan tren sehingga dapat memberikan data yang cukup untuk keperluan evaluasi. Secara umum, 3 (tiga) bets berurutan yang memenuhi	12.24 Using this defined process (including specified components) a series of batches of the final product may be produced under routine conditions. In theory the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established and to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three

parameter yang disetujui dapat diterima telah memenuhi persyaratan validasi proses.	consecutive batches/runs within the finally agreed parameters would constitute a validation of the process.
12.25 Ukuran bets yang digunakan dalam proses validasi hendaklah sama dengan ukuran bets produksi yang direncanakan.	12.25 Batches made for process validation should be the same size as the intended industrial scale batches.
12.26 Jika bets validasi akan dipasarkan, kondisi pembuatannya hendaklah memenuhi ketentuan CPOB, hasil validasi tersebut hendaklah memenuhi spesifikasi dan sesuai izin edar.	12.26 If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practices, including the satisfactory outcome of the validation exercise, and the marketing authorisation.

Validasi Konkuren

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

Concurrent Validation

- 12.27 In exceptional circumstances it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts.
- 12.28 The decision to carry out concurrent validation must be justified, documented and approved by the head of Quality Management (Quality Assurance).
- 12.29 Documentation requirements for concurrent validation are the same as specified for prospective validation.

Validasi Retrospektif

- 12.30 Validasi retrospektif hanya dapat dilakukan untuk proses yang sudah mapan, namun tidak berlaku jika terjadi perubahan formula produk, prosedur pembuatan atau peralatan.
- 12.31 Validasi proses hendaklah didasarkan pada riwayat produk. Tahap validasi memerlukan pembuatan protokol khusus dan laporan hasil kajian data untuk mengambil kesimpulan dan memberikan rekomendasi.

Retrospective Validation

- 12.30 Retrospective validation is only acceptable for well-established processes and will be inappropriate where there have been recent changes in the composition of the product, operating procedures or equipment.
- 12.31 Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation.

- 12.32 Sumber data hendaklah mencakup, tetapi tidak terbatas pada Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, rekaman pengawasan proses, buku log perawatan alat, catatan penggantian personil, studi kapabilitas proses, data produk jadi termasuk catatan data tren dan hasil uji stabilitas.
- 12.33 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah mewakili seluruh bets yang dibuat selama periode pengamatan, termasuk yang tidak memenuhi spesifikasi, dan hendaklah dalam jumlah yang cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Pengujian tambahan sampel pertinggal mungkin perlu untuk mendapatkan jumlah atau jenis data yang dibutuhkan untuk melakukan proses validasi retrospektif.
- 12.34 Pada umumnya, validasi retrospektif memerlukan data dari 10 (sepuluh) sampai 30 (tiga puluh) bets berurutan untuk menilai konsistensi proses, tapi jumlah bets yang lebih sedikit dimungkinkan bila dapat dijustifikasi.
- 12.32 The source of data for this validation should include, but not be limited to Batch Processing and Packaging Records, process control charts, maintenance log books, records of personnel changes, process capability studies, finished product data, including trend cards and stability results.
- 12.33 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. Additional testing of retained samples may be needed to obtain the necessary amount or type of data to retrospectively validate the process.
- 12.34 For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches may be examined if justified.

VALIDASI PEMBERSIHAN

- 12.35 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk konfirmasi efektivitas prosedur pembersihan. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi.
- 12.36 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.

CLEANING VALIDATION

- 12.35 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable.
- 12.36 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.

- | | |
|--|--|
| 12.37 Biasanya validasi prosedur pembersihan dilakukan hanya untuk permukaan alat yang bersentuhan langsung dengan produk. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk. Interval waktu antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan. | 12.37 Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined. |
| 12.38 Prosedur pembersihan untuk produk dan proses yang serupa, dapat dipertimbangkan untuk memilih suatu rentang yang mewakili produk dan proses yang serupa. Studi validasi tunggal dapat dilakukan menggunakan pendekatan kondisi terburuk dengan memerhatikan isu kritis. | 12.38 For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a "worst case" approach can be carried out which takes account of the critical issues. |
| 12.39 Validasi prosedur pembersihan hendaklah dilakukan tiga kali berurutan dengan hasil yang memenuhi syarat untuk membuktikan bahwa prosedur pembersihan tersebut telah tervalidasi. | 12.39 Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the cleaning procedure is validated. |
| 12.40 "Uji sampai bersih" (<i>test until clean</i>) bukan merupakan pilihan untuk melakukan validasi prosedur pembersihan | 12.40 " <i>Test until clean</i> " is not considered an appropriate alternative validation of cleaning procedure. |
| 12.41 Untuk produk yang beracun atau berbahaya dalam keadaan tertentu dapat disimulasikan dengan produk lain yang mempunyai sifat fisika-kimia yang sama | 12.41 Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous. |

VALIDASI METODE ANALISIS

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

VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES

The objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that it is suitable for its intended purpose.

**Jenis Metode Analisis yang Harus
Divalidasi**

12.42 Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis:

- uji identifikasi;
- uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*);
- uji batas impuritas; dan
- uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan aktif obat atau obat atau komponen tertentu dalam obat.

12.43 Metode analisis lain, seperti uji disolusi untuk obat atau penentuan ukuran partikel untuk bahan aktif obat, hendaklah juga divalidasi.

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

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

**Types of Analytical Procedure to be
Validated**

12.42 The discussion of the validation of analytical procedures is directed to the four most common types of analytical procedures:

- identification tests;
- quantitative tests for impurities' content;
- limit tests for the control of impurities; and
- quantitative tests of the active moiety in samples of active pharmaceutical ingredient (API), medicinal product or other selected component(s) in the medicinal product.

12.43 Other analytical procedures such as dissolution testing for medicinal products or particle size determination for API should also be validated.

12.44 A brief description of the types of tests considered in this document is provided below.

- a) Identification tests are intended to ensure the identity of an analyte in a sample. This is normally achieved by comparison of a property of the sample (e.g., spectrum, chromatographic behaviour, chemical reactivity, etc) to that of a reference standard;
- b) Testing for impurities can be either a quantitative test or a limit test for the impurity in a sample. Either test is intended to accurately reflect the purity characteristics of the sample. Different validation characteristics are required for a quantitative test than for a limit test;

- c) Assay procedures are intended to measure the analyte present in a given sample. In the context of this document, the assay represents a quantitative measurement of the major component(s) in the API. For the medicinal product, similar validation characteristics also apply when assaying for the active or

- komponen tertentu. Karakteristik validasi yang sama juga dapat dilakukan untuk penetapan kadar yang berkaitan dengan metode analisis lain (misal uji disolusi).
- 12.45 Tujuan prosedur analisis hendaklah jelas dan dimengerti karena hal ini akan menentukan karakteristik validasi yang perlu dievaluasi. Karakteristik validasi yang umumnya perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:
- akurasi;
 - presisi;
 - rippetabilitas;
 - intermediate precision;
 - spesifikasi;
 - batas deteksi;
 - batas kuantitasi;
 - linearitas; dan
 - rentang.
- 12.45 The objective of the analytical procedure should be clearly understood since this will govern the validation characteristics which need to be evaluated. Typical validation characteristics which should be considered are listed below:
- accuracy;
 - precision;
 - repeatability;
 - intermediate precision;
 - specificity;
 - detection limit;
 - quantitation limit;
 - linearity; and
 - range.

PENGENDALIAN PERUBAHAN

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

12.47 Semua perubahan yang dapat memengaruhi mutu produk atau reproducibilitas proses hendaklah secara resmi diajukan, didokumentasikan dan disetujui. Kemungkinan dampak perubahan fasilitas, sistem dan peralatan terhadap produk hendaklah dievaluasi, termasuk analisis risiko. Hendaklah ditentukan

CHANGE CONTROL

12.46 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications.

12.47 All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, re-qualification and re-validation

kebutuhan dan cakupan untuk melakukan kualifikasi dan validasi ulang.

should be determined.

VALIDASI ULANG

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

12.49 Validasi ulang mungkin diperlukan pada kondisi sebagai berikut:

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

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

RE-VALIDATION

12.48 Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning and analytical method, should be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment, processes and analytical method meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.

12.49 Furthermore re-validation may be necessary in the following circumstances:

- changes in the synthesis of the drug substance;
- changes in the composition of the finished product; and
- changes in the analytical procedure.

12.50 The degree of re-validation required depends on the nature of the changes. Certain other changes may require validation as well.

ANEKS 1

PEMBUATAN PRODUK STERIL

PRINSIP

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

UMUM

1. Pembuatan produk steril hendaklah dilakukan di area bersih, memasuki area ini hendaklah melalui ruang penyanga udara untuk personil dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai.
2. Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian hendaklah dilakukan di ruang terpisah di dalam area bersih. Kegiatan pembuatan produk steril dapat digolongkan dalam dua kategori; pertama produk yang disterilkan dalam wadah akhir dan disebut juga sterilisasi akhir, kedua produk yang diproses secara aseptis pada sebagian atau semua tahap.
3. Area bersih untuk pembuatan produk steril digolongkan berdasarkan karakteristik lingkungan yang

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 to the required characteristics of the

dipersyaratkan. Tiap kegiatan pembuatan membutuhkan tingkat kebersihan ruangan yang sesuai dalam keadaan operasional untuk meminimalkan risiko pencemaran oleh partikulat dan/atau mikroba pada produk dan/atau bahan yang ditangani.

4. Kondisi “operasional” dan “nonoperasional” hendaklah ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan “nonoperasional” adalah kondisi di mana fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personil. Kondisi “operasional” adalah kondisi di mana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personil yang sedang bekerja.

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

Pada pembuatan produk steril dibedakan 4 Kelas kebersihan:

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

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

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

Kelas C dan D: Area bersih untuk

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. The “*in operation*” and “*at rest*” 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.

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.

For the manufacture of sterile medicinal products 4 Grades can be distinguished:

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.

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for Grade A zone.

Grade C and D: Clean areas for carrying

melakukan tahap proses pembuatan yang mengandung risiko lebih rendah.

KLASIFIKASI RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

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

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

- Untuk tujuan klasifikasi zona Kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1 m³ per lokasi pengambilan sampel. Untuk Kelas A klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4.8 ditentukan oleh batas jumlah partikel dengan ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Untuk Kelas B (nonoperasional) klasifikasi partikulat udara adalah ISO 5 untuk kedua ukuran partikel. Untuk Kelas C, klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional. Untuk Kelas D (nonoperasional), klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8. Untuk tujuan klasifikasi, metodologi EN/ISO 14644-1 menjelaskan jumlah lokasi minimal untuk pengambilan sampel udara dan volume sampel berdasarkan batas ukuran partikel terbesar bagi Kelas kebersihan terkait serta metode untuk mengevaluasi data yang terkumpul.
- Untuk tujuan klasifikasi hendaklah dipakai alat penghitung partikel portabel dengan selang pendek untuk

out less critical stages in processing of sterile products.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

- 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/m ³			
	> 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

- 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 $\geq 5,0 \mu\text{m}$. 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.
- Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of

pengambilan sampel, karena akan terjadi presipitasi yang tinggi dari partikel $\geq 5.0 \mu\text{m}$ apabila menggunakan sistem pengambilan sampel dari jarak jauh yang menggunakan selang yang panjang. Pada sistem aliran udara *unidirectional* hendaklah digunakan *sample heads* isokinetis.

8. Klasifikasi saat operasional dapat dilakukan selama kegiatan rutin, proses simulasi atau selama pelaksanaan *media fill* karena diperlukan simulasi pada kasus terburuk untuk tujuan klasifikasi ini. EN ISO 14644-2 memberikan informasi tentang cara melakukan pengujian untuk membuktikan pencapaian secara berkesinambungan klasifikasi kebersihan yang ditetapkan.

PEMANTAUAN RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

9. Ruang bersih dan sarana udara bersih hendaklah dipantau secara rutin pada saat kegiatan berlangsung dan penentuan lokasi pengambilan sampel hendaklah berdasarkan studi analisis risiko yang dilakukan secara formal dan dari data yang diperoleh selama penentuan klasifikasi ruangan dan/atau sarana udara bersih.
10. Untuk zona Kelas A, pemantauan partikel hendaklah dilakukan selama proses kritis berlangsung, termasuk perakitan alat, kecuali bila dijustifikasi bahwa kontaminasi yang terjadi dalam proses dapat merusak alat penghitung partikel atau menimbulkan bahaya, misal organisme hidup dan bahan berbahaya radiologis. Pada kasus demikian, pemantauan selama kegiatan rutin penyiapan alat hendaklah dilakukan sebelum terpapar ke risiko kontaminasi tersebut di atas. Pemantauan selama kegiatan proses yang disimulasikan hendaklah juga dilakukan. Frekuensi pengambilan sampel dan ukuran sampel dalam pemantauan zona Kelas A hendaklah

the relatively higher rate of precipitation of particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$ in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.

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.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING

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. 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 interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are

ditetapkan sedemikian rupa sehingga mudah diintervensi. Kejadian yang bersifat sementara dan kegagalan sistem apa pun dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui. Jumlah rendah dari partikel yang berukuran $\geq 5.0 \mu\text{m}$ di lokasi di titik pengisian pada saat proses pengisian berlangsung tidak selalu dapat tercapai. Hal ini dapat diterima karena ada sebaran partikel atau tetesan produk itu sendiri.

11. Sistem yang sama dianjurkan untuk Kelas B, walaupun frekuensi pengambilan sampel dapat dikurangi. Kepentingan akan sistem pemantauan partikel hendaklah ditetapkan berdasarkan efektivitas pemisahan Kelas A dan Kelas B yang berdampingan. Pemantauan Kelas B hendaklah dilakukan pada frekuensi dan jumlah sampel yang memadai sehingga perubahan pola kontaminasi dan kegagalan sistem dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui.
12. Sistem pemantauan partikel udara dapat terdiri dari beberapa alat penghitung partikel yang independen; suatu jaringan dari serangkaian titik pengambilan sampel yang dihubungkan dengan *manifold* pada satu penghitung partikel; atau kombinasi dari kedua sistem tersebut. Sistem yang dipilih hendaklah disesuaikan dengan ukuran partikel. Bila dipakai cara pengambilan sampel jarak jauh, panjang pipa dan radius dari tiap teukan dalam pipa hendaklah diperhitungkan terhadap risiko kehilangan partikel di sepanjang pipa. Pemilihan sistem pemantauan hendaklah mempertimbangkan risiko yang ditimbulkan oleh bahan yang dipakai pada proses produksi, misal bahan yang terkait dengan mikroorganisme hidup atau radiofarmaka.
13. Jumlah sampel yang diambil untuk pemantauan secara otomatis biasanya tergantung dari kecepatan pengambilan
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. 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. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling

- sampel udara dari sistem yang dipakai. Volume sampel tidak perlu sama dengan jumlah sampel untuk tujuan klasifikasi dari ruang bersih dan sarana penghasil udara bersih.
14. Pada zona Kelas A dan B, pemantauan jumlah partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ menjadi penting karena merupakan sarana untuk deteksi dini kegagalan. Partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$ kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, hal ini disebabkan oleh lonjakan elektris, *stray light*, kejadian tidak terduga dan lain-lain. Namun, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi pencemaran dan perlu diinvestigasi. Kejadian tersebut merupakan indikasi dini kegagalan pada sistem tata udara, mesin pengisi atau merupakan indikasi dari kebiasaan yang kurang sesuai selama perakitan alat dan kegiatan rutin.
15. Jumlah partikulat seperti yang tercantum pada tabel di atas untuk keadaan “non-operasional”, setelah kegiatan selesai dan tanpa personil, hendaklah dicapai segera setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 – 20 menit (angka acuan).
16. Pemantauan area Kelas C dan D pada saat kegiatan rutin hendaklah dilakukan sesuai dengan prinsip manajemen risiko mutu. Persyaratan batas waspada ataupun batas bertindak tergantung pada jenis proses yang dilakukan, tetapi “waktu pemulihan” yang direkomendasikan hendaklah tercapai.
17. Parameter lain misal suhu dan kelembaban udara akan tergantung pada jenis produk dan proses yang dilakukan. Parameter ini hendaklah tidak memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.
14. In Grade A and B zones, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 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. 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. 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. 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 28 - 35):

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

Kelas	Contoh kegiatan pembuatan secara aseptis (lihat Butir 31 -35)
A	Pembuatan dan pengisian secara aseptis
C	Pembuatan larutan yang akan disaring
D	Penanganan komponen setelah pencucian

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

18. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):

Grade	Examples of operations for terminally sterilized products (see Sections 28 -30)
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 31 - 35)
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

Kelas	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
	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

Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation

Grade	Recommended limits for microbial contamination (*)			
	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. Batas waspada dan batas bertindak hendaklah ditetapkan sebagai hasil pemantauan jumlah partikulat dan mikroba. Bila batas tersebut dilampaui, maka prosedur tetap hendaklah menguraikan tindakan perbaikan.

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 pencemaran mikroba, dari lingkungan, secara signifikan terhadap produk yang dibuat secara aseptis. Ada berbagai desain isolator dan alat transfer. Isolator dan lingkungan sekitarnya hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga mutu udara yang dipersyaratkan untuk zona tersebut dapat dicapai. Isolator dibuat dari berbagai bahan yang tahan terhadap tusukan dan kebocoran. Alat transfer bervariasi dari desain satu pintu, dua pintu sampai ke sistem tertutup secara sempurna yang disatukan dengan mekanisme sterilisasi.

22. Transfer bahan ke dalam dan ke luar

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. The transfer of materials into and out of

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 kekedamaan isolator.
25. Pemantauan hendaklah dilakukan secara rutin dan mencakup uji kebocoran isolator dan sistem sarung tangan/lengan yang sering.

TEKNOLOGI PENIUPAN/PENGISIAN/PENYEGELAN

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

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.

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.

28. Disebabkan teknologi khusus ini, perhatian khusus hendaklah diberikan minimal pada hal berikut:
- desain dan kualifikasi peralatan,
 - validasi dan reproduksibilitas dari pembersihan-di-tempat dan sterilisasi-di-tempat,
 - tingkat kebersihan lingkungan latar belakang di mana peralatan tersebut ditempatkan,
 - pelatihan dan pakaian kerja operator, serta
 - intervensi terhadap zona kritis mesin termasuk proses perakitan aseptis sebelum memulai proses pengisian.

PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR

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

The environment should comply with the particle and microbial number limits “at rest” and the microbial number limit only when in operation.

28. Because of this special technology particular attention should be paid to at least the following:
- equipment design and qualification,
 - validation and reproducibility of cleaning-in-place (CIP) and sterilization-in-place (SIP),
 - background clean room environment in which the equipment is located,
 - operator training and clothing, and
 - interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

TERMINALLY STERILIZED PRODUCTS

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. Filling of products for terminal sterilization should be done in at least a Grade C environment.
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

di zona Kelas A dengan latar belakang minimal Kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi umumnya hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C sebelum disterilisasi akhir.

PEMBUATAN SECARA ASEPTIS

32. Komponen, setelah dicuci, hendaklah ditangani di lingkungan minimal Kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan menggunakan filter mikroba, hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.
33. Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapkan 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 bekukering (*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.

with at least a Grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.

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 personil dalam jumlah terbatas yang diperlukan boleh berada di area bersih; hal ini penting khususnya pada proses aseptis. Inspeksi dan pengawasan hendaklah dilaksanakan sedapat mungkin dari luar area bersih.
38. Personil yang bekerja di area bersih dan steril hendaklah dipilih secara seksama untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk bekerja dengan penuh disiplin dan tidak mengidap suatu penyakit atau dalam kondisi kesehatan yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis terhadap produk.
39. Semua personil (termasuk bagian pembersihan dan perawatan) yang akan bekerja di area tersebut hendaklah mendapat pelatihan teratur dalam bidang yang berkaitan dengan pembuatan produk steril yang benar, termasuk mengenai higiene dan pengetahuan dasar mikrobiologi. Bila personil dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misal kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke dalam area bersih, perhatian khusus hendaklah diberikan dengan instruksi dan pengawasan.
40. Staf yang bekerja dengan bahan yang berasal dari jaringan hewan atau biakan mikroba selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku (*the current manufacturing process*) hendaklah tidak memasuki area produksi-steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.
41. Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personil yang terlibat dalam pembuatan produk steril hendaklah diinstruksikan untuk melaporkan semua kondisi kesehatan yang dapat menyebabkan penyebaran cemaran yang tidak normal jumlah dan jenisnya; pemeriksaan

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

- kesehatan secara berkala perlu dilakukan. Tindakan yang diambil terhadap personil yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis hendaklah diputuskan oleh personil kompeten yang ditunjuk.
42. Pakaian rumah dan pakaian kerja reguler hendaklah tidak dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang ber-Kelas B dan C. Untuk tiap personil yang bekerja di Kelas A/B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) hendaklah disediakan untuk tiap sesi kerja. Sarung tangan hendaklah secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan hendaklah diganti paling sedikit pada tiap sesi kerja.
43. Penggantian dan pencucian hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang didesain untuk meminimalkan kontaminasi pada pakaian area bersih atau membawa masuk kontaminan ke area bersih.
44. Arloji, kosmetika dan perhiasan hendaklah tidak dipakai di area bersih.
45. Personil yang memasuki area bersih atau area steril hendaklah mengganti dan mengenakan pakaian khusus yang juga mencakup penutup kepala dan kaki. Pakaian ini tidak boleh melepaskan serat atau bahan partikulat dan hendaklah mampu menahan partikel yang dilepaskan oleh tubuh. Pakaian ini hendaklah nyaman dipakai dan agak longgar untuk mengurangi gesekan. Pakaian ini hanya boleh dipakai di area bersih atau area steril yang relevan.
46. Pakaian dan mutunya hendaklah disesuaikan dengan proses dan kelas kebersihan area kerja. Pakaian tersebut hendaklah dipakai sesuai dengan tujuannya untuk melindungi produk dari kontaminasi.
- desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.
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. 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. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.
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. 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

- pakaian area bersih akan merusak serat dan dapat meningkatkan risiko pelepasan partikel.
48. Hanya personil yang berwenang yang boleh memasuki area bangunan dan fasilitas dengan akses terbatas.
- BANGUNAN DAN FASILITAS**
49. Semua bangunan dan fasilitas hendaklah, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah personil, yang melakukan pengawasan atau pengendalian, masuk bila tidak diperlukan. Area Kelas A dan B hendaklah didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.
50. Di area bersih, semua permukaan yang terpapar hendaklah halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroba dan untuk memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih dan bahan disinfektan.
51. Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan hendaklah tidak ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan hendaklah dalam jumlah terbatas. Pintu hendaklah didesain untuk menghindarkan bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong hendaklah dihindarkan karena alasan tersebut.
52. *False ceilings* hendaklah disegel untuk mencegah pencemaran dari ruang di atasnya.
53. Pipa dan saluran serta sarana pendukung lain hendaklah dipasang dengan tepat sehingga tidak menimbulkan tempat tersembunyi yang sukar dibersihkan.
54. Bak cuci dan drainase hendaklah dilarang di area Kelas A/B. Di area lain, penyekat udara hendaklah dipasang di antara mesin atau bak cuci dan
- of shedding of particles.
48. Only authorized personnel should enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.
- PREMISES**
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. 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. 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 should be sealed to prevent contamination from the space above them.
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. 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

- drainase. Saluran pembuangan untuk daerah yang lebih rendah tingkat kebersihannya, jika dipasang, hendaklah dilengkapi dengan jebakan yang efektif atau penutup air untuk mencegah aliran balik. Semua saluran air hendaklah terbuka dan mudah dibersihkan serta dihubungkan dengan drainase luar dengan tepat untuk mencegah cemaran mikrobiologis masuk.
55. Ruang ganti pakaian hendaklah hanya digunakan untuk personil dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.
56. Ruang ganti pakaian hendaklah didesain seperti ruang penyangga udara dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian dan memperkecil cemaran mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung. Ruang ganti tersebut hendaklah dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Tahap terakhir dari ruang ganti hendaklah, pada kondisi “nonoperasional”, mempunyai tingkat kebersihan yang sama dengan ruang berikutnya. Penggunaan ruang ganti terpisah untuk memasuki dan meninggalkan daerah bersih kadang-kadang diperlukan. Pada umumnya hendaklah fasilitas pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.
57. Pintu-pintu ruang penyangga udara hendaklah tidak dibuka secara bersamaan. Sistem *interlock* atau sistem peringatan visual dan/atau audio hendaklah dioperasikan untuk mencegah lebih dari satu pintu terbuka pada saat yang bersamaan.
58. Pasokan udara yang disaring hendaklah dapat menjaga perbedaan tekanan positif dan aliran udara ke area sekelilingnya yang berkelas kebersihan lebih rendah pada seluruh kondisi “operasional” dan hendaklah dapat membilas area tersebut dengan efektif. Ruang bersebelahan dengan kelas drains in lower Grade clean rooms 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. Changing room should be for personnel only and should not be used for passage of materials, containers and equipment.
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. 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. 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).

kebersihan yang berbeda hendaklah mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan). Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk perlindungan kepada zona yang mempunyai risiko tertinggi, yaitu, daerah yang udaranya berhubungan langsung dengan produk dan komponen yang telah dibersihkan yang akan bersentuhan dengan produk. Berbagai rekomendasi mengenai pasokan udara dan perbedaan tekanan mungkin memerlukan modifikasi bila diperlukan untuk menahan beberapa bahan, misal bahan yang bersifat patogenis, bertoksitas tinggi, radioaktif, bahan atau produk berupa virus atau berupa bakteri hidup. Dekontaminasi fasilitas tersebut dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan.

- 59. Hendaklah dibuktikan bahwa pola aliran udara tidak menimbulkan risiko pencemaran, misal perhatian hendaklah diberikan untuk memastikan bahwa aliran udara tidak menyebarkan partikel dari personil yang menimbulkan partikel, kegiatan atau mesin ke zona yang mempunyai risiko lebih tinggi terhadap produk.
- 60. Sistem peringatan hendaklah tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara hendaklah dipasang di antara area di mana hal tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini hendaklah dicatat secara teratur atau didokumentasikan.
- 61. Suhu dan kelembaban ruangan hendaklah dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personil berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
- 62. Sistem mekanis atau elektris untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril hendaklah didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.
- 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. 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. Room temperature and humidity should be maintained at a level which will not cause excessive sweating of operators clad in protective garments.
- 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.

Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, 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.

- 63. Area bersih untuk kegiatan produksi steril hendaklah tidak digunakan untuk melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.
- 64. Pertimbangan perlu diberikan untuk membatasi akses yang tidak diperlukan ke area pengisian kritis, misal zona pengisian Kelas A dengan memasang barier fisik.

PERALATAN

- 65. Ban berjalan tidak boleh menembus sekat yang membatasi area Kelas A atau B dengan ruang proses yang mempunyai standar kebersihan lebih rendah, kecuali ban berjalan tersebut dapat secara terus-menerus disterilkan (misal melalui terowongan sterilisasi).
- 66. Sedapat mungkin peralatan yang digunakan untuk memproses produk steril hendaklah dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain.
- 67. Peralatan, fitting dan sarana lain, sejauh memungkinkan, hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Jika proses sterilisasi diperlukan hendaklah dilakukan setelah perakitan kembali selesai, bila memungkinkan.
- 68. Bila standar kebersihan tidak dapat dipertahankan saat dilakukan pekerjaan perawatan yang diperlukan di dalam ruang bersih, ruang tersebut hendaklah dibersihkan, didisinfeksi dan/atau disterilkan sebelum proses dimulai kembali.
- 69. Instalasi pengolahan dan sistem distribusi air hendaklah didesain, dikonstruksi dan dirawat untuk menjamin agar air yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan

- 63. The same clean areas for sterile operation should not be used for sterility, or other microbiological test operations.
- 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.

EQUIPMENT

- 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. 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. 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. 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 asepsis have not been maintained during the work.
- 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

agar perawatan sistem air mencakup program pengujian yang diperlukan. Sistem hendaklah tidak dioperasikan melampaui kapasitas yang dirancang.

70. Hendaklah dilakukan validasi dan perawatan terencana terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penanganan dan penyaringan udara, ventilasi udara dan filter gas serta sistem pengolahan, penyimpanan dan pendistribusian air; penggunaan kembali setelah dilakukan perawatan hendaklah disetujui dan dicatat.

SANITASI

71. Sanitasi area bersih sangatlah penting. Area tersebut hendaklah dibersihkan secara menyeluruh sesuai program tertulis. Bila menggunakan disinfektan hendaklah memakai lebih dari satu jenis. Pemantauan hendaklah dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perkembangan galur mikroba yang resisten. Dengan mempertimbangkan efektivitasnya yang terbatas, lampu ultraviolet hendaklah tidak digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.
72. Disinfektan dan detergen hendaklah dipantau terhadap cemaran mikroba; hasil pengenceran hendaklah ditempatkan dalam wadah yang telah dicuci bersih dan hanya boleh disimpan dalam jangka waktu yang telah ditentukan, kecuali bila disterilkan. Disinfektan dan deterjen yang digunakan untuk area Kelas A dan B hendaklah disterilkan sebelum digunakan.
73. Fumigasi dalam area bersih dapat bermanfaat untuk mengurangi kontaminasi mikrobiologis pada tempat yang tidak terjangkau.
74. Untuk mengendalikan kebersihan mikrobiologis dari berbagai tingkat kebersihan pada saat kegiatan berlangsung, area bersih hendaklah dipantau.

programme in the maintenance of a water system. The system should not be operated beyond their designed capacity.

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.

SANITATION

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. 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. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.
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 untuk pemantauan tren mutu udara di dalam area bersih. Batas, yang diberikan dalam unit pembentuk koloni - upk (*colony forming units - cfu*), untuk pemantauan mikrobiologis dalam area bersih disajikan pada Tabel 3. Cara pengambilan sampel dan angka pada tabel adalah untuk informasi dan tidak untuk dipakai sebagai spesifikasi.

AIR

76. Air yang dipakai untuk membuat produk steril termasuk penyimpanan dan sistem distribusinya hendaklah selalu dikendalikan untuk menjamin bahwa spesifikasi yang sesuai dicapai tiap pengoperasian.
77. Air yang digunakan untuk formulasi hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal. Lihat Bab 6 Butir 6.98.
78. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi melalui cara penyulingan atau cara lain yang akan menghasilkan mutu yang sama.
79. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, misal disirkulasi dengan konstan pada suhu di atas 70°C.
80. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah disimpan dalam wadah yang bersih, steril, nonreaktif, nonabsorptif, nonaditif dan terlindung dari pencemaran.
81. Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan hendaklah dipantau secara teratur terhadap pencemaran kimiawi, biologis dan, bila perlu, terhadap cemaran endotoksin untuk menjamin agar air memenuhi spesifikasi yang sesuai dengan peruntukannya. Hasil pemantauan dan

75. Levels (limits) of detection of microbiological contamination should be established for alert and action 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.

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. See Chapter 6 Section 6.98.
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

- tindakan penanggulangan yang dilakukan hendaklah didokumentasikan.
82. Alat perekam hendaklah digunakan untuk memantau suhu penyimpanan.
- PENGOLAHAN**
83. Hendaklah dilakukan tindakan pencegahan untuk mengurangi pencemaran pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.
84. Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis hendaklah tidak diproses atau diisi di area yang digunakan untuk pembuatan obat lain; namun, vaksin yang mengandung organisme mati atau ekstrak bacterial dapat diisikan kedalam wadah-wadah, di dalam bangunan dan fasilitas yang sama dengan obat steril lain, setelah proses inaktivasi yang tervalidasi dan pembersihan menurut prosedur yang tervalidasi.
85. Validasi proses aseptis hendaklah mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan (*media fill*). Pemilihan media pertumbuhan hendaklah dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut.
86. Uji simulasi proses hendaklah dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin pembuatan aseptis dan mencakup semua langkah kritis pada tahap pembuatan berikut. Perlu juga dipertimbangkan berbagai intervensi yang diperkirakan akan terjadi saat produksi normal termasuk kasus terburuk.
87. Uji simulasi proses sebagai validasi awal hendaklah dilakukan dengan tiga uji simulasi berturut-turut yang berhasil per *shift*, dan diulangi dengan interval yang ditetapkan dan bila ada
- be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.
82. Recording devices should be used to monitor storage temperature.
- PROCESSING**
83. Precautions to minimize contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilization.
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. 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. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include 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. 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

- perubahan signifikan pada sistem tata udara, peralatan, proses dan jumlah *shift*. Biasanya uji simulasi proses dilakukan dua kali setahun untuk tiap *shift* dan proses.
88. Jumlah wadah yang digunakan untuk *media fill* hendaklah cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk batch ukuran kecil, jumlah wadah untuk *media fill* hendaklah minimal sama dengan ukuran batch produk. Target hendaklah dengan pertumbuhan nol dan ketentuan berikut hendaklah diterapkan:
- Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
 - 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;
 - 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. Pencemaran yang terjadi sesekali pada pengisian dengan jumlah berapapun, mungkin merupakan indikasi pencemaran dalam konsentrasi rendah dan hendaklah dianggap mempunyai dampak pada pemastian sterilitas (*sterility assurance*) dari batch yang diproduksi setelah *media fill* terakhir yang dinyatakan sukses.
90. Perhatian hendaklah diberikan bahwa dengan melaksanakan validasi tidak berarti dapat melakukan kompromi terhadap proses.
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:
- When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected;
 - 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 units are considered cause for revalidation, following investigation;
 - 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 successful media fill.
90. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.

- | | |
|--|--|
| <p>91. Untuk menghindarkan penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan, kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptis, hendaklah dibatasi dan gerakan personil hendaklah terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan hendaklah tidak tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.</p> <p>92. Cemaran mikroba bahan awal hendaklah minimal. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukkan melalui hasil pemantauan.</p> <p>93. Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel hendaklah dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptis sedang berlangsung.</p> <p>94. Di mana dapat dilakukan hendaklah diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk akhir.</p> <p>95. Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, hendaklah ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi rekontaminasi.</p> <p>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.</p> <p>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</p> | <p>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 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.</p> <p>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.</p> <p>93. Containers and materials liable to generate particles should be minimized in clean areas and avoided completely when aseptic work is in progress.</p> <p>94. Where appropriate, measures should be taken to minimize the particulate contamination of the end product.</p> <p>95. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not re-contaminated.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |
|--|--|

- dalam satu hari dan hendaklah diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja.
98. Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruuan dan peralatan hendaklah diberi identitas yang benar.
99. Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk menyelimuti produk hendaklah dilewatkan melalui filter penyaring mikroba.
100. *Bioburden* hendaklah dipantau sebelum proses sterilisasi. Hendaklah ditetapkan batas *bioburden* segera sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Penentuan *bioburden* hendaklah dilakukan terhadap tiap 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 diperlukan, hendaklah dilakukan pemantauan terhadap cemaran endotoksin. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, hendaklah dilewatkan melalui filter mikroba yang, jika mungkin, dipasang dekat sebelum proses pengisian.
101. Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan hendaklah dilindungi misal dengan filter udara mikroba hidrofobik.
102. Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, di mana proses aseptis berlangsung, hendaklah disterilkan dan dimasukkan ke area bersih melalui alat
- 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. The stage of processing of components, bulk product containers and equipment should be properly identified.
99. Any gas that is used to purge a solution or blanket a product should be passed through microorganism retentive filters.
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. Where aqueous solutions are held in sealed vessels, any pressure-release outlets should be protected, e.g. by hydrophobic microbiological air filters.
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

sterilisasi berpintu-ganda yang dipasang menyatuh pada dinding, atau melalui suatu prosedur yang dapat mencapai tujuan yang sama yaitu tidak menimbulkan kontaminasi.

103. Efikasi dari suatu prosedur baru hendaklah divalidasi. Validasi ini hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan berdasarkan riwayat kinerja atau bila ada perubahan signifikan pada proses atau peralatan.

STERILISASI

104. Sterilisasi dapat dicapai dengan penggunaan panas basah atau panas kering, dengan radiasi pengionan, dengan etilen oksida atau dengan filtrasi yang dilanjutkan dengan pengisian secara aseptis ke dalam wadah akhir yang steril. Masing-masing cara sterilisasi mempunyai kelebihan dan kekurangan. Di mana memungkinkan dan dapat dilaksanakan, sterilisasi cara panas merupakan pilihan utama.
105. Semua proses sterilisasi hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan bila metode sterilisasi yang digunakan tidak sesuai dengan standar farmakope atau standar nasional lain, atau bila digunakan untuk produk yang bukan merupakan larutan sederhana dalam air atau minyak.
106. Sebelum proses sterilisasi digunakan, ketepatan untuk produk terkait dan efikasinya untuk mencapai kondisi sterilisasi yang diinginkan pada semua bagian dari tiap jenis beban yang harus diproses, hendaklah dibuktikan dengan pengukuran fisis dan bila diperlukan menggunakan indikator biologis. Keabsahan proses hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan, minimal sekali setahun, dan bilamana ada modifikasi yang signifikan pada peralatan. Catatan hasil hendaklah disimpan.

into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination.

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.

STERILIZATION

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. 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. 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.
108. Pola muatan yang tervalidasi hendaklah ditetapkan untuk semua proses sterilisasi.
109. Indikator biologis hendaklah dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk memantau proses sterilisasi. Indikator tersebut hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pembuatnya dan mutunya diuji dengan kontrol positif. Jika indikator biologis digunakan, tindakan pengamanan yang ketat hendaklah dilakukan untuk mencegah transfer pencemaran mikroba dari indikator tersebut.
110. Hendaklah ada suatu cara yang jelas untuk membedakan antara produk yang sudah disterilkan dan yang belum. Seluruh wadah penampung produk, keranjang ataupun nampan hendaklah diberi label yang jelas serta mencantumkan nama bahan, nomor bets dan tanda sudah disterilkan atau belum. Indikator, seperti stiker untuk otoklaf, dapat dipakai, bilamana sesuai, untuk menunjukkan apakah suatu lot telah melalui proses sterilisasi, tetapi tidak untuk menunjukkan apakah lot tersebut steril.
111. Catatan sterilisasi atau salinannya hendaklah tersedia untuk tiap siklus sterilisasi. Catatan ini hendaklah disetujui sebagai bagian dari prosedur pelulusan bets.
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. Validated loading patterns should be established for all sterilization processes.
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. 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. 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

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

Terminal Sterilization

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

metode sterilisasi akhir yang lain setelah dilakukan filtrasi dan/atau proses aseptis.

Sterilisasi Cara Panas

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

Sterilisasi Cara Panas Basah

117. Suhu dan tekanan hendaklah digunakan untuk memantau proses sterilisasi. Instrumen pengendali hendaklah independen terhadap instrumen pemantau dan lembar pencatat. Pemakaian sistem pengendali dan pemantau otomatis hendaklah tervalidasi untuk memastikan

alternative method of terminal sterilization following filtration and/or aseptic processing.

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

pencapaian persyaratan proses kritis.

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

Sterilisasi Cara Panas Kering

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

ensure that critical process requirements are met.

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. 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. 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. 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.

Sterilization by Dry Heat

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

sebagai bagian dari validasi.

Sterilisasi Cara Radiasi

123. Sterilisasi dengan cara radiasi terutama digunakan untuk bahan dan produk yang peka terhadap panas. Banyak obat dan bahan pengemas peka terhadap radiasi, sehingga metode ini hanya dipakai jika terbukti tidak berdampak merusak yang dibuktikan melalui eksperimen. Biasanya radiasi ultraviolet tidak diterima sebagai metode sterilisasi.
124. Jika sterilisasi cara radiasi dilakukan oleh pihak luar, maka industri bertanggung jawab atas pemenuhan persyaratan yang tercantum pada Butir 122 dan proses sterilisasi tervalidasi. Hendaklah ditetapkan tanggung jawab dari perusahaan yang melakukan radiasi (misal penggunaan dosis yang benar).
125. Dosis radiasi hendaklah diukur selama proses sterilisasi. Untuk itu, perlu digunakan indikator dosimetri, yang independen terhadap tingkat dosis yang seharusnya digunakan dan menunjukkan jumlah dosis yang diterima oleh produk. Dosimeter hendaklah diselipkan di antara muatan dalam jumlah yang cukup dan saling berdekatan untuk memastikan bahwa selalu ada dosimeter dalam irradiator.

Jika dosimeter plastik digunakan, hendaklah selalu dalam kondisi terkalibrasi. Serapan dosimeter hendaklah dibaca segera setelah pemaparan terhadap radiasi.
126. Indikator biologis dapat dipakai sebagai alat pemantau tambahan. Cakram warna peka-radiasi dapat dipakai untuk membedakan kemasan yang sudah diradiasi dan yang belum; namun bukan merupakan indikator keberhasilan proses sterilisasi. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan bets.

of the validation.

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 122 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. Prosedur validasi hendaklah memastikan bahwa akibat variasi densitas kemasan dipertimbangkan.
128. Prosedur penanganan bahan hendaklah dapat mencegah kecampurbauran bahan yang sudah diradiasi dan yang belum. Cakram warna peka-radiasi hendaklah dipakai pada tiap kemasan untuk membedakan kemasan yang telah diradiasi dan yang belum.

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

Sterilisasi dengan Etilen Oksida

129. Metode sterilisasi ini hendaklah hanya digunakan bila cara lain tidak dapat diterapkan. Selama proses validasi hendaklah dibuktikan bahwa tidak ada akibat yang merusak produk. Kondisi dan waktu yang diberikan untuk menghilangkan gas hendaklah ditentukan untuk mengurangi gas residu dan zat hasil reaksi sampai pada batas yang dapat diterima yang sudah ditetapkan untuk tiap produk atau bahan.
130. Kontak langsung antara gas dan sel mikroba adalah esensial; tindakan pencegahan hendaklah dilakukan untuk menghindarkan organisme yang mungkin terperangkap dalam bahan misal dalam kristal atau protein yang dikeringkan. Jumlah dan sifat bahan pengemas dapat memengaruhi proses secara signifikan.
131. Sebelum dipaparkan pada gas, bahan hendaklah disesuaikan dengan kelembaban dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Waktu yang diperlukan untuk ini hendaklah tidak mengurangi waktu yang diperlukan untuk fase sebelum sterilisasi.
132. Semua siklus sterilisasi hendaklah dipantau dengan indikator biologis yang sesuai dalam jumlah yang cukup dan tersebar untuk semua muatan. Informasi

127. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of 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

yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan bets. Indikator biologis hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan petunjuk pembuatnya dan kinerjanya diuji terhadap kontrol positif.

133. Untuk tiap siklus sterilisasi, hendaklah dibuat catatan yang mencakup waktu yang digunakan untuk menyelesaikan siklus sterilisasi, tekanan, suhu dan kelembaban *chamber* sterilisasi selama proses dan konsentrasi gas serta jumlah gas yang digunakan. Suhu dan tekanan hendaklah dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung. Catatan ini hendaklah merupakan bagian dari catatan bets.
134. Setelah sterilisasi, muatan hendaklah disimpan dengan cara yang terkendali di dalam ruangan berventilasi baik untuk memungkinkan gas residu atau zat hasil reaksi berkurang sampai tingkat yang ditentukan. Proses ini hendaklah divalidasi.

FILTRASI PRODUK YANG TIDAK DAPAT DISTERILKAN DALAM WADAH AKHIRNYA

135. Filtrasi saja dianggap tidak cukup apabila sterilisasi dalam wadah akhir dapat dilakukan. Merujuk pada metode yang ada saat ini, sterilisasi dengan uap adalah cara yang diutamakan. Bila produk tidak dapat disterilkan dalam wadah akhirnya, larutan atau cairan dapat difiltrasi ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya melalui filter steril dengan ukuran pori nominal 0,22 mikron (atau lebih kecil), atau paling tidak melalui filter yang mempunyai kemampuan menahan mikroba yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Hendaklah dipertimbangkan untuk melakukan pemanasan pada suhu

load. The information so obtained should form part of the batch record. The 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.

tertentu sebagai pelengkap proses filtrasi.

136. Karena metode filtrasi memiliki potensi risiko tambahan dibandingkan dengan proses sterilisasi lain, dianjurkan untuk melakukan filtrasi kedua dengan filter yang sudah disterilkan, yang mampu menahan mikroba, segera sebelum pengisian. Filtrasi steril akhir hendaklah dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.
137. Karakteristik filter hendaklah yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbes sama sekali tidak boleh digunakan.
138. Integritas filter yang telah disterilasi 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.
139. Filter yang sama hendaklah tidak digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.
140. Filter hendaklah tidak memengaruhi mutu produk dengan menghilangkan bahan produk atau dengan melepaskan bahan filter ke dalam produk.

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. Fibre shedding characteristics of filters should be minimal (virtually zero). Asbestos-containing filters must not be used under any circumstances.
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. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.
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 mencemari area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis hendaklah disimpan sesuai dengan spesifikasi dari pembuatnya.
144. Tersedia indikator kimiawi untuk sterilisasi cara panas, gas etilen oksida dan radiasi, biasanya dalam bentuk pita atau lembaran adhesif, kartu bercak-warna, tabung kecil atau *sachet*. Indikator tersebut akan berubah warna akibat reaksi kimiawi karena proses sterilisasi. Karena ada kemungkinan perubahan warna terjadi sebelum proses sterilisasi selesai, indikator tersebut tidak cocok untuk pembuktian sterilisasi sempurna, kecuali dosimeter plastik yang digunakan pada proses sterilisasi cara radiasi.

PENYELESAIAN PRODUK STERIL

145. Vial setengah-tertutup dari produk beku kering hendaklah selalu ditangani di lingkungan Kelas A sampai stopper ditutupkan dengan sempurna.
146. Penutupan wadah hendaklah divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, misal ampul kaca atau plastik, hendaklah dilakukan uji integritas 100%. Uji

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.

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.
147. Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptis belum dianggap sempurna sampai tutup alumunium dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup stopper. Pencengkeraman (*crimping*) tutup alumunium hendaklah dilakukan segera setelah stopper ditutupkan pada vial.
148. Karena alat yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup alumunium pada vial dapat menyebarkan sejumlah besar partikel, maka alat tersebut hendaklah diletakkan di tempat terpisah dan dilengkapi dengan sistem penghisap udara yang memadai.
149. Penutupan vial dengan tutup alumunium dapat dilakukan sebagai proses aseptis dengan menggunakan tutup alumunium yang disterilkan atau sebagai proses higienis di luar lingkungan aseptis. Bila pendekatan kedua yang dilakukan, hendaklah vial selalu terlindung di bawah udara Kelas A mulai dari vial meninggalkan area proses aseptis sampai dengan tutup alumunium telah dicengkeramkan pada vial.
150. Vial tanpa stopper atau vial dengan posisi stopper yang tidak sempurna hendaklah disingkirkan sebelum *capping*. Bila diperlukan intervensi manusia pada lokasi *capping*, hendaklah diterapkan teknik yang sesuai untuk menghindarkan kontak langsung dengan vial sehingga meminimalkan kontaminasi mikroba.
151. *Restricted access barriers* (RAB) dan isolator dapat membantu dalam memastikan pencapaian kondisi yang dipersyaratkan dan meminimalkan intervensi langsung oleh manusia pada proses *capping*.
152. Sampel wadah yang ditutup dalam kondisi vakum hendaklah diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan,
- containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.
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. 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. 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. 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 and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.
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 bahan 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 OBAT PRODUK BIOLOGI

PRINSIP

Pembuatan obat produk biologi hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip dasar CPOB. Butir-butir yang dicakup dalam pedoman ini hendaklah dijadikan sebagai suplemen dari persyaratan umum yang ditetapkan pada Pedoman CPOB termasuk aneksnya yang relevan.

Pembuatan obat produk biologi memerlukan pertimbangan khusus yang berasal dari sifat alami produk dan proses. Cara yang digunakan untuk pembuatan, pengendalian serta penggunaan obat produk biologi memerlukan perhatian khusus.

Tidak seperti obat konvensional yang dibuat menggunakan bahan kimia serta teknik fisik yang dapat menjaga tingkat konsistensi yang tinggi, produksi obat produk biologi melibatkan proses dan bahan biologi, seperti kultivasi sel atau ekstraksi bahan dari mikroorganisme hidup. Proses biologi ini dapat menimbulkan variabilitas yang nyata, sehingga sifat dan jenis produk sampingannya juga bervariasi. Terlebih lagi bahan yang digunakan untuk proses kultivasi juga merupakan media pertumbuhan yang baik bagi mikroba pencemar.

Pengendalian obat produk biologi pada umumnya melibatkan teknik analisis yang mempunyai variabilitas lebih tinggi dibanding dengan penentuan kimia-fisika. Jadi pengawasan selama-proses berperan sangat penting pada pembuatan obat produk biologi.

UMUM

Metode yang digunakan dalam pembuatan obat produk biologi merupakan faktor kritis untuk menyusun peraturan pengawasan yang sesuai. Oleh karena itu obat produk biologi

ANNEX 2

MANUFACTURE OF BIOLOGICAL PRODUCTS

PRINCIPLE

The manufacture of biological medicinal products shall be undertaken in accordance with the basic principles of GMP. The points covered by these guidelines should therefore be considered supplementary to the general requirements set out in GMP for medicinal products including its relevant annexes.

The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The way in which biological medicinal products are produced, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional medicinal products, which are reproduced using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the production of biological medicinal 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 are variable. Moreover, the materials used in these cultivation processes provide good substrates for growth of microbial contaminants.

Control of biological medicinal products usually involves biological analytical techniques which have a greater variability than physico-chemical determinations. In-process controls therefore take on a great importance in the manufacture of biological medicinal products.

GENERAL

The methods employed in the manufacture of biological medicinal products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal products can be

dapat ditentukan dengan mengacu pada metode pembuatannya.

Obat produk biologi yang dicakup dalam Aneks ini adalah yang dibuat dengan metode pembuatan berikut *:

- a) biakan mikroba; tidak termasuk hasil dari teknik r-DNA;
- b) biakan sel dan mikroba; termasuk yang dihasilkan dari teknik rekombinan DNA atau hibridoma;
- c) ekstraksi dari jaringan biologi; dan
- d) propagasi substrat hidup pada embrio atau hewan.

[Tidak semua prinsip dari Pedoman ini dapat diberlakukan pada produk yang termasuk kategori a.]

Catatan: Dalam penyusunan Pedoman ini, telah dipertimbangkan persyaratan umum fasilitas pembuatan dan laboratorium pengawasan mutu sesuai usul WHO.

Pedoman ini tidak membahas persyaratan rinci untuk jenis obat produk biologi yang spesifik.

PERSONALIA

1. Semua personil (termasuk yang menangani pembersihan, perawatan dan pengawasan mutu) yang dipekerjakan di area di mana obat produk biologi dibuat hendaklah mendapat pelatihan tambahan yang spesifik terhadap produk yang dibuat serta tugas mereka. Personil hendaklah diberi informasi yang relevan serta pelatihan tentang higiene dan mikrobiologi. Semua pelatihan hendaklah diselenggarakan secara reguler dan didokumentasikan dengan baik.

* Produk biologi yang diproduksi dengan metode ini mencakup: vaksin, immunosera, antigen, hormon, sitokin, enzim dan produk lain hasil fermentasi (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari r-DNA).

defined therefore largely by reference to their method of manufacture.

Biological medicinal products prepared by the following methods of manufacture will fall under the scope of this annex *:

- a) Microbial cultures, excluding those resulting from r-DNA techniques.
- b) Microbial and cell cultures, including those resulting from recombinant DNA or hybridoma techniques.
- c) Extraction from biological tissues, and
- d) Propagation of live agents in embryos or animals.

(Not all of the principles of this guideline may necessarily apply to products in category a.)

Note: In drawing up this guidance, due consideration has been given to the general requirements for manufacturing establishments and control laboratories proposed by the WHO.

The present guidance does not lay down detailed requirements for specific classes of biological medicinal products.

PERSONNEL

1. All personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured should receive additional training specific to the products manufactured and to their work. Personnel should be given relevant information and training in hygiene and microbiology. All trainings should be conducted regularly and properly documented.

* Biological medicinal products manufactured by these methods include: vaccines, immunosera, antigens, hormones, cytokines, enzymes and other products of fermentation (including monoclonal antibodies and products derived from r-DNA).

2. Personil yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengawasan mutu hendaklah memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan, seperti bakteriologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi dan kedokteran hewan, serta memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan fungsi manajemen pada proses terkait.
3. Status imunologi personil hendaklah dipertimbangkan dengan seksama untuk keamanan produk. Semua personil (termasuk inspektor) yang terlibat dalam produksi, perawatan, pengujian dan penanganan hewan, jika perlu, hendaklah divaksinasi dengan vaksin yang sesuai serta diperiksa kesehatannya secara reguler. Terlepas dari kenyataan ada permasalahan keterpaparan operator pada agens infektif, toksin kuat atau alergen, juga perlu untuk menghindarkan risiko pencemaran berasal dari produksi oleh agens infektif. Pengunjung hendaklah dilarang memasuki area produksi.
4. Personil yang mengalami perubahan status imunologi yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang bekerja di area produksi. Produksi vaksin BCG dan produk tuberculin hendaklah dibatasi pada petugas yang secara regular dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar-X paru-paru.
5. Pada hari yang sama, personil dari area di mana terdapat paparan organisme hidup atau hewan dilarang melintas ke area di mana produk lain atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika lintasan tersebut tidak dapat dihindarkan, maka tindakan dekontaminasi yang ditetapkan dengan jelas, termasuk ganti baju dan sepatu dan, jika perlu, mandi hendaklah dipatuhi oleh personil yang terlibat dalam produksi.
6. Personil hendaklah melaporkan tiap kondisi seperti diare, batuk, pilek, infeksi kulit atau rambut, luka, demam yang tidak diketahui penyebabnya yang dapat
2. Persons responsible for production and quality control should have an adequate background in relevant scientific disciplines, such as bacteriology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to exercise their management function for the process concerned.
3. The immunological status of personnel may have to be taken into consideration for product safety. All personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspectors) should be vaccinated where necessary with appropriate specific vaccines and have regular health checks. Apart from the obvious problem of exposure of staff to infectious agents, potent toxins or allergens, it is necessary to avoid the risk of contamination of a production batch with infectious agents. Visitors should generally be excluded from production areas.
4. Any changes in the immunological status of personnel which could adversely affect the quality of the product should preclude work in the production area. 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.
5. In the course of a working day, personnel should not pass from areas where exposure to live organisms or animals is possible to areas where other products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, clearly defined decontamination measures, including change of clothing and shoes and, where necessary, showering should be followed by staff involved in any such production.
6. Personnel should report any condition such as diarrhoea, cough, colds, infected skin or hair, wounds, fever of unknown origin that may cause the shedding of

- menyebarluaskan kuman ke dalam lingkungan kerja.
7. Personil yang terlibat dalam proses pembuatan hendaklah berbeda dengan personil yang menangani hewan.
- BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN**
8. Tingkat pengendalian lingkungan terhadap pencemaran oleh partikulat dan mikroba di sarana produksi hendaklah diterapkan pada produk dan tahap produksi, dengan pertimbangan tingkat pencemaran bahan awal dan risiko terhadap produk jadi.
 9. Risiko pencemaran silang antar obat produk biologi, terutama pada tahap proses pembuatan di mana digunakan organisme hidup, dapat memerlukan tindakan pencegahan tambahan terhadap fasilitas dan peralatan, seperti penggunaan fasilitas dan peralatan tersendiri, produksi secara kampanye dan penggunaan sistem tertutup. Sifat produk dan peralatan yang digunakan akan menentukan tingkat pemisahan yang diperlukan untuk mencegah pencemaran silang.
 10. Pada prinsipnya, hendaklah digunakan fasilitas tersendiri untuk produksi vaksin BCG dan penanganan organisme hidup yang digunakan dalam produksi produk tuberkulin.
 11. Fasilitas tersendiri hendaklah digunakan untuk penanganan *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* dan *Clostridium tetani* sampai proses inaktivasi selesai.
 12. Produksi secara kampanye dapat diterima untuk mikroorganisme lain pembentuk spora dengan ketentuan bahwa fasilitas tersendiri untuk kelompok produk ini dan tidak boleh lebih dari 1 (satu) produk diproses pada saat yang sama.
 13. Produksi secara simultan di area yang
- abnormal number or types of organism into the working environment.
7. Personnel engaged in the manufacturing process should be separate from the personnel responsible for animal care.
- PREMISES AND EQUIPMENT**
8. 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 risk to the finished product.
 9. The risk of cross-contamination between biological medicinal products, especially during those stages of the manufacturing process in which live organisms are used, may require additional precautions with respect to facilities and equipment, such as the use of dedicated facilities and equipment, production on a campaign basis and the use of closed systems. The nature of the product as well as the equipment used will determine the level of segregation needed to avoid cross-contamination.
 10. In principle, dedicated facilities should be used for the production of BCG vaccine and for the handling of live organisms used in production of tuberculin products.
 11. Dedicated facilities should be used for the handling of *Bacillus anthracis*, of *Clostridium botulinum* and of *Clostridium tetani* until the inactivation process is accomplished.
 12. Production on a campaign basis may be acceptable for other spore forming organisms provided that the facilities are dedicated to this group of products and not more than one product is processed at any one time.
 13. Simultaneous production in the same

- sama menggunakan biofermentor sistem tertutup dapat diterima untuk produk seperti antibodi monoklonal dan produk yang dibuat menggunakan teknik r-DNA.
14. Tahap proses setelah panen dapat dilakukan secara simultan di area produksi yang sama asalkan tindakan pencegahan yang tepat dilakukan untuk mencegah pencemaran silang. Untuk vaksin yang dimatikan dan toxoid, proses yang paralel hendaklah hanya dilakukan setelah inaktivasi biakan atau sesudah proses detoksifikasi.
 15. Produk seperti vaksin yang dimatikan, termasuk yang dibuat secara teknik r-DNA, toxoid dan ekstrak bakteri setelah diaktifkan dapat diisikan ke dalam wadah di bangunan yang sama seperti obat produk biologi steril lain, dengan ketentuan dilakukan tindakan dekontaminasi yang memadai setelah pengisian, termasuk, jika perlu, sterilisasi dan pencucian.
 16. Area bertekanan positif hendaklah digunakan untuk pengolahan produk steril, namun untuk area tertentu yang digunakan untuk mikroba patogen hendaklah bertekanan negatif untuk mencegah penyebaran mikroba patogen keluar dari area tersebut. Apabila area bertekanan negatif atau lemari pengaman digunakan untuk memproses mikroba patogen secara aseptik, area tersebut hendaklah dikelilingi area steril bertekanan positif.
 17. Unit pengendali udara hendaklah spesifik untuk area pengolahan tertentu dan resirkulasi udara tidak boleh dilakukan dari area di mana organisme patogen hidup ditangani, tapi dibuang melalui filter sterilisasi yang kinerjanya diperiksa secara rutin atau tindakan dekontaminasi lain untuk mencegah organisme patogen di atas kelompok risiko 2 keluar ke lingkungan sekitar.
 18. Tata letak dan desain area produksi dan peralatan hendaklah memungkinkan area using closed systems of biofermenters may be acceptable for products such as monoclonal antibodies and products prepared by r-DNA techniques.
 14. Processing steps after harvesting may be carried out simultaneously in the same production area provided that adequate precautions are taken to prevent cross-contamination. For killed vaccines and toxoids, such parallel processing should only be performed after inactivation of the culture or after detoxification.
 15. Products such as killed vaccines, including those made by r-DNA techniques, toxoids and bacterial extracts may after inactivation be dispensed into containers on the same premises as other sterile biological products, providing that adequate decontamination measures are taken after filling, including, if appropriate, sterilization and washing.
 16. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of pathogens, they should be surrounded by a positive pressure sterile zone.
 17. Air handling units should be specific to the processing area concerned and recirculation of air should not occur from areas handling live pathogenic organism, but exhausted through sterilizing filters that are regularly checked for performance or other decontamination measures to prevent escape of pathogens in a group above risk group 2 to surrounding environment.
 18. The layout and design of production areas and equipment should permit

- proses pembersihan dan dekontaminasi yang efektif (misal fumigasi). Prosedur pembersihan dan dekontaminasi hendaklah divalidasi.
19. Peralatan yang digunakan untuk menangani organisme hidup hendaklah didesain untuk menjaga agar biakan tetap dalam keadaan murni dan tidak tercemar oleh sumber eksternal selama proses.
 20. Sistem pemipaan, katup dan filter ventilasi hendaklah didesain secara tepat untuk memudahkan proses pembersihan dan sterilisasi. Penggunaan sistem "bersihkan di tempat" dan "sterilisasi di tempat" sangat dianjurkan. Katup pada tangki fermentasi hendaklah dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna. Filter ventilasi udara hendaklah hidrofobis dan jangka waktu pemakaianya divalidasi.
 21. Pengungkung primer hendaklah didesain dan diuji untuk membuktikan bebas dari risiko kebocoran.
 22. Limbah cair yang mungkin mengandung mikroba patogen hendaklah didekontaminasi secara efektif.
 23. Karena keanekaragaman produk atau proses biologi, beberapa bahan aditif atau bahan baku harus diukur atau ditimbang selama proses produksi (misal dapar). Dalam hal ini bahan dapat disediakan dalam jumlah sedikit yang disimpan di area produksi tapi hendaklah tidak dikembalikan lagi ke gudang umum.
 19. Equipment used during handling of live organisms should be designed to maintain cultures in a pure state and uncontaminated by external sources during processing.
 20. Pipework systems, valves and vent filters should be properly designed to facilitate cleaning and sterilisation. The use of "clean in place" and "sterilise in place" systems should be encouraged. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span.
 21. Primary containment should be designed and tested to demonstrate freedom from leakage risk.
 22. Effluents which may contain pathogenic microorganisms should be effectively decontaminated.
 23. Due to the variability of biological products or processes, some additives or ingredients have to be measured or weighed during the production process (e.g. buffers). In these cases, small stocks of these substances may be kept in the production area but they should not be returned to the general store.

SARANA PEMELIHARAAN DAN PENANGANAN HEWAN

24. Desain dan material konstruksi bangunan hendaklah sedemikian sehingga memudahkan perawatan dalam kondisi bersih dan higienis serta bebas dari serangga dan kutu. Fasilitas pemeliharaan hewan hendaklah dilengkapi unit isolasi untuk karantina hewan yang baru dan ruangan penyimpanan pakan yang bebas-kutu.

ANIMAL QUARTERS AND CARE

24. The buildings design and construction materials shall permit maintenance in a clean and sanitary condition free from insects and vermin. Facilities for animal care shall include isolation units for quarantine of incoming animals and provision for vermin -free food storage. Provision shall also be made for animal inoculation rooms, which shall be

Hendaklah juga tersedia ruang inokulasi hewan, yang terpisah dari ruang *postmortem*.

25. Hewan digunakan untuk pembuatan sejumlah obat produk biologi, misal: vaksin polio (kera), antibisa ular (kuda dan kambing), vaksin rabies (kelinci, mencit dan hamster) dan serum gonadotropin (kuda). Hewan juga dapat digunakan dalam pengujian mutu pada kebanyakan serum dan vaksin, misal: vaksin pertusis (mencit), pirogenitas (kelinci), vaksin BCG (marmot).
26. Sarana pemeliharaan hewan untuk pembuatan dan pengujian obat produk biologi hendaklah terpisah dari area produksi dan pengujian mutu. Status kesehatan hewan dari mana bahan awal berasal dan yang akan digunakan untuk uji mutu dan uji keamanan hendaklah dipantau dan dicatat.
27. Personil yang bekerja di sarana hewan hendaklah dilengkapi dengan baju khusus dan fasilitas untuk ganti baju.
28. Jika kera dimanfaatkan untuk pembuatan atau pengawasan mutu obat produk biologi, maka diperlukan pertimbangan khusus seperti tercantum pada *WHO Requirements for Biological Substances* terkini.
29. Hendaklah tersedia fasilitas untuk desinfeksi kandang hewan, jika mungkin, dilakukan dengan uap air, dan insinerator untuk memusnahkan limbah dan bangkai hewan.
25. Animals are used for the manufacture of a number of biological medicinal products, for example polio vaccine (monkeys), snake antivenoms (horses and goats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters) and serum gonadotropin (horses). In addition, animals may also be used in the quality control of most sera and vaccines, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).
26. Quarters for animals used in production and control of biological medicinal products should be separated from production and control areas. The health status of animals from which some starting materials are derived and of those used for quality control and safety testing should be monitored and recorded.
27. Staff employed in such areas must be provided with special clothing and changing facilities.
28. Where monkeys are used for the production or quality control of biological medicinal products, special consideration is required as laid down in the current WHO Requirements for Biological Substances.
29. There should be facilities for the disinfection of cages, if possible by steam, and an incinerator for disposing of waste and dead animals.

DOKUMENTASI

30. Spesifikasi bahan awal biologi dapat membutuhkan dokumentasi tambahan tentang sumber, asal, metode pembuatan dan pengujian yang dilakukan terutama pengujian mikrobiologi.

DOCUMENTATION

30. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, method of manufacture and controls applied, particularly microbiological controls.

31. Spesifikasi hendaklah ditetapkan untuk produk antara, *bulk*, dan produk jadi.
32. Semua galur mikroorganisme yang digunakan untuk produksi dan pengujian hendaklah didokumentasikan.

PRODUKSI

Bahan Awal

33. Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal hendaklah ditetapkan dengan jelas. Jika pengujian memerlukan waktu lama, pengolahan bahan awal diperbolehkan sebelum hasil uji tersedia. Dalam hal ini pelulusan produk jadi boleh diberikan apabila hasil uji bahan awal dan produk jadi memenuhi syarat.
34. Jika bahan awal perlu disterilisasi, hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan metode lain yang sesuai (misal iradiasi) dapat juga digunakan untuk inaktivasi bahan biologi.

Lot Benih dan Sistem Bank Sel

35. Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan yang terjadi karena subkultur berulang-ulang atau pelipatgandaan generasi, pembuatan obat produk biologi dengan biakan mikroba, propagasi biakan sel pada embrio dan hewan hendaklah berdasarkan sistem lot benih induk dan lot benih kerja dan/atau bank sel.
36. Jumlah generasi (pelipatgandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel dan produk jadi hendaklah konsisten dengan dokumen persetujuan (*dossier*) izin edar. Peningkatan skala proses tidak boleh mengubah prinsip dasar ini.
37. Lot benih dan bank sel hendaklah dikarakterisasi secara memadai dan diuji terhadap cemaran. Kesesuaian penggunaan hendaklah dapat dibuktikan

31. Specifications are routinely required for intermediate, bulk, and finished product.
32. All strains of microorganism used for production and testing should be documented.

PRODUCTION

Starting Materials

33. The source, origin and suitability of starting materials 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. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests.
34. Where sterilisation 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).

Seed lot and cell bank system

35. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal products obtained by microbial culture, cell culture of propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working seed lots and/or cell banks.
36. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the marketing authorisation dossier. Scaling up of the process should not change this fundamental relationship.
37. Seed lots and cell banks should be adequately characterised and tested for contaminants. Their suitability for use should be further demonstrated by the

- dengan melihat konsistensi karakteristik dan mutu dari batch produk yang berurutan. Lot benih dan bank sel hendaklah dibuat, disimpan, dan digunakan sedemikian rupa sehingga dapat meminimalkan risiko pencemaran atau perubahan.
38. Pembuatan lot benih dan bank sel hendaklah dilakukan di dalam lingkungan terkendali yang sesuai untuk melindungi lot benih dan bank sel, dan jika perlu juga melindungi personil yang menanganiinya. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, tidak boleh ada bahan hidup atau infektif lain (misal: virus, *cell lines* atau galur sel) ditangani secara bersamaan di area yang sama atau oleh personil yang sama.
39. Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank sel hendaklah didokumentasikan. Wadah penyimpanan hendaklah tertutup kedap, diberi label yang jelas, dan disimpan pada suhu yang tepat. Persediaan bahan hendaklah disimpan dengan cermat dan rapi. Suhu penyimpanan dalam lemari pembeku hendaklah dicatat secara terus-menerus dan nitrogen cair hendaklah dipantau dengan baik. Tiap penyimpanan dari batas yang telah ditentukan dan tindakan perbaikan yang telah dilakukan hendaklah dicatat.
40. Hanya personil yang diberi wewenang diizinkan untuk menangani bahan ini dan penanganan tersebut hendaklah dilakukan dalam pengawasan seorang penanggung jawab. Akses ke bahan yang disimpan hendaklah dikendalikan. Lot benih dan bank sel yang berbeda hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk menghindarkan keraguan dan pencemaran silang. Sebaiknya lot benih dan bank sel dibagi dan disimpan terpisah untuk meminimalkan risiko kerusakan seluruhnya.
41. Semua wadah dari bank sel induk atau bank sel kerja dan lot benih hendaklah ditangani dengan cara yang sama selama penyimpanan. Sekali dipindahkan dari consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Seed lots and cell banks should be established, stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination or alteration.
38. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitably controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, 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.
39. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented. Storage containers should be hermetically sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. An inventory should be meticulously kept. Storage temperature should be recorded continuously for freezers and properly monitored for liquid nitrogen. Any deviation from set limits and any corrective action taken should be recorded.
40. Only authorised personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person. Access to stored material should be controlled. Different seed lots or cell banks should be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimise the risks of total loss.
41. All containers of master or working cell banks and seed lots should be treated identically during storage. Once removed from storage, the containers should not

kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan, wadah tersebut tidak boleh dikembalikan ke stok semula.

Prinsip Kerja

42. Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan hendaklah dibuktikan.
43. Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel hendaklah dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindarkan pencemaran. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel hendaklah dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.
44. Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pengungkungan (*containment*) perlu dilakukan untuk mencegah penyebaran mikroorganisme hidup.
45. 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.
46. Hendaklah diberikan perhatian pada validasi proses penghilangan virus atau proses inaktivasi.
47. Tindakan khusus hendaklah dilakukan pada saat proses penghilangan atau inaktivasi virus untuk mencegah risiko pencemaran ulang produk yang sudah ditangani dengan produk yang belum ditangani.
48. Peralatan yang digunakan untuk kromatografi hendaklah dikhususkan hanya untuk pemurnian satu produk dan hendaklah disterilisasi atau disanitasi di antara bets yang akan dilakukan. Pemakaian peralatan yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak

be returned to the stock.

Operating principles

42. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated.
43. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and the taking of samples should be carried out under carefully controlled conditions to ensure that absence of contamination is maintained. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling take place.
44. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to prevent transfer of live microorganisms is necessary.
45. If possible, media should be sterilised in situ. In-line sterilising filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, defoaming agents etc. to fermenters should be used where possible.
46. Careful consideration should be given to the validation of any necessary virus removal or inactivation undertaken.
47. 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.
48. A wide variety of equipment is used for chromatography, and in general such equipment should be dedicated to the purification of one product and should be sterilised or sanitised between batches. The use of the same equipment at different stages of processing should be

dianjurkan. Kriteria penerimaan masa pakai dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi hendaklah ditetapkan.

discouraged. Acceptance criteria, life span and sanitization or sterilisation method of columns should be defined.

PENGAWASAN MUTU

49. Pengawasan selama-proses berperan sangat penting untuk menjamin konsistensi mutu obat produk biologi. Pengawasan yang kritis terhadap mutu (misal: penghilangan virus), tapi yang tidak dapat dilakukan pada produk jadi, hendaklah dilakukan pada tahap produksi yang tepat.
50. Perlu menyimpan sampel produk antara dalam kondisi penyimpanan yang tepat dan jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang atau konfirmasi kontrol dari bets.
51. Proses produksi tertentu misal fermentasi hendaklah dipantau terus-menerus. Data yang terkumpul menjadi bagian dari catatan bets.
52. Jika menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus hendaklah diberikan terhadap persyaratan pengujian mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.

QUALITY CONTROL

49. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products. Those controls which are crucial for quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.
50. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient quantities and under appropriate storage conditions to allow the repetition or confirmation of a batch control.
51. Continuous monitoring of certain production processes is necessary, for example fermentation. Such data should form part of the batch record.
52. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

ANEKS 3**PEMBUATAN GAS MEDISINAL****PRINSIP**

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

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

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

PERSONALIA

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

ANNEX 3**MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES****PRINCIPLE**

This annex deals with industrial manufacturing of medicinal gases, which is a specialised industrial process not normally undertaken by pharmaceutical companies. It does not cover manufacturing and handling of medicinal gases in hospitals, which will be subject to national legislation. However relevant parts of this annex may be used as a basis for such activities.

The manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, there is a risk of cross-contamination with other gases.

Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes, pharmacopoeial standards and the following detailed guidelines.

PERSONNEL

1. The authorized person responsible for releasing batches should have a thorough knowledge of the production and control of medicinal gases including practical experience.
2. All personnel involved in the manufacture of medicinal gases should understand the Good Manufacturing Practices relevant to medicinal gases and should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from medicinal products in the form of gas.

BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN	PREMISES AND EQUIPMENT
<p>Bangunan dan Fasilitas</p> <p>3. Gas medisinal hendaklah diisi dalam daerah terpisah dari gas nonmedisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung di antara dua daerah ini. Dalam hal khusus, pengisian secara kampanye dapat dilakukan pada daerah yang sama dengan syarat dilakukan tindakan pencegahan khusus dan telah dilakukan validasi yang diperlukan.</p> <p>4. Hendaklah tersedia ruangan dengan ukuran yang memadai untuk proses pembuatan, kegiatan pengujian dan penyimpanan untuk mencegah risiko kecampurbauran. Bangunan dan fasilitas hendaklah bersih dan rapi untuk memudahkan pelaksanaan pekerjaan dan penyimpanan yang sesuai.</p> <p>5. Daerah pengisian hendaklah memiliki ukuran yang cukup dan tata letak yang tepat untuk memungkinkan :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pemberian batas pemisah bagi gas yang berbeda; dan b) penandaan yang jelas serta pemisahan tabung kosong dan tabung dalam berbagai tahap proses (misalnya: "tunggu pengisian", "telah diisi", "karantina", "diluluskan", "ditolak"). <p>Metode yang dipakai untuk mencapai berbagai tingkat pemisahan tergantung dari sifat, eksistensi dan kompleksitas seluruh kegiatan, tetapi pemisahan dengan penandaan pada lantai, partisi, penghalang dan tanda dapat digunakan atau dengan cara lain yang sesuai.</p>	<p>Premises</p> <p>3. Medicinal gases should be filled in a separate area from non-medicinal gases and there should be no exchange of containers between these areas. In exceptional cases, the principal of campaign filling in the same area can be accepted provided that specific precautions are taken and necessary validation is done.</p> <p>4. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be clean and tidy to encourage orderly working and adequate storage.</p> <p>5. Filling areas should be of sufficient size and have an orderly layout to provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) separate marked areas for different gases; and b) clear identification and segregation of empty cylinders and cylinders at various stages of processing (e.g. "awaiting filling", "filled", "quarantine", "approved", "rejected"). <p>The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation, but marked-out floor areas, partitions, barriers and signs could be used or other appropriate means.</p>
<p>Peralatan</p> <p>6. Seluruh peralatan yang digunakan dalam pembuatan dan analisis, di mana perlu, hendaklah dikualifikasi dan dikalibrasi secara berkala.</p> <p>7. Perlu dipastikan untuk menjamin bahwa gas yang benar diisi ke dalam tabung yang benar. Tidak boleh ada interkoneksi antara pipa gas yang berbeda, kecuali</p>	<p>Equipment</p> <p>6. All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate.</p> <p>7. It is necessary to ensure that the correct gas is put into the correct container. Except for validated automated filling processes there should be no</p>

untuk proses pengisian otomatis yang tervalidasi. *Manifold* hendaklah dilengkapi dengan alat penghubung pengisian yang hanya cocok untuk katup dari satu jenis gas saja atau suatu campuran gas sehingga hanya tabung yang benar dapat ditautkan pada *manifold* (Penggunaan jenis *manifold* dan penghubung katup tabung hendaklah mengikuti standar nasional atau internasional).

8. Tabung gas medisinal hendaklah memiliki karakteristik teknis yang sesuai. Mulut tabung gas hendaklah diberi segel pengaman (*tamper-evident seals*).
9. Kegiatan perbaikan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu gas medisinal.
10. Pengisian gas nonmedisinal hendaklah tidak dilakukan di area dan dengan peralatan produksi gas medisinal. Pengecualian dapat diterima jika mutu gas nonmedisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB selalu dipenuhi. Hendaklah tersedia metode pencegahan aliran balik (*backflow*) yang tervalidasi pada pipa penyulur yang memasok area pengisian gas nonmedisinal untuk mencegah pencemaran gas medisinal.
11. Tangki penyimpanan dan tangki pengiriman yang mobil hendaklah digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal cair dapat disimpan atau dikirim dalam tangki yang sama untuk gas nonmedisinal dengan syarat mutu gas nonmedisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal.
12. *Manifold* gas medisinal hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas saja atau suatu campuran gas saja.
8. Cylinders for medicinal gases should have appropriate technical characteristics. The outlets of cylinders should be equipped with tamper-evident seals.
9. Repair and maintenance operations should not affect the quality of the medicinal gases.
10. Filling of non-medicinal gases should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal gases. Exceptions can be acceptable if the quality of the gas used for non-medicinal purposes is at least equal to the quality of the medicinal gas and GMP-standards are maintained. There should be a validated method of backflow prevention in the line supplying the filling area for non-medicinal gases to prevent contamination of the medicinal gas.
11. Storage tanks and mobile delivery tanks should be dedicated to one gas and a well-defined quality of this gas. However liquefied medicinal gases may be stored or transported in the same tanks as the same non-medicinal gas provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas.
12. The medicinal gases manifold should be dedicated to a single gas or to a given mixture of gases

DOKUMENTASI

13. Data yang dicatat untuk tiap bets tabung

DOCUMENTATION

13. Data included in the records for each

yang diisi harus menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari kegiatan pengisian yang relevan. Di mana perlu, hal berikut hendaklah dicatat:

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

PRODUKSI

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

batch of cylinders filled must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:

- a) the name of the product;
- b) the date and the time of the filling operations;
- c) a reference to the filling station used;
- d) equipment used;
- e) name and reference to the specification of the gas or each gas in a mixture;
- f) pre-filling operations performed (see Section 33.);
- g) the quantity and size of cylinders before and after filling;
- h) the name of the person carrying out the filling operation;
- i) the initials of the operators for each significant step (line clearance, receipt of cylinders, emptying of cylinders etc);
- j) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;
- k) the results of quality control tests and where test equipment is calibrated before each test, the reference gas specification and calibration check results;
- l) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;
- m) a sample of the batch code label;
- n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and
- o) to indicate agreement, the date and signature of the supervisor responsible for the filling operation.

PRODUCTION

14. All critical steps in the different manufacturing processes should be subject to validation.

Produksi Produk Ruahan

15. Gas ruahan untuk keperluan medis dapat dibuat secara sintesis kimia atau diperoleh dari sumber alam dan dilanjutkan dengan tahap pemurnian bila perlu (misalnya pada pabrik pemisahan udara). Gas ini dapat dianggap sebagai Bahan Farmasi Aktif [Active Pharmaceutical Ingredients (API)] atau produk farmasi ruahan sesuai dengan keputusan Badan POM.
16. Hendaklah tersedia dokumentasi yang merinci kemurnian, komponen lain dan impuritas yang mungkin terdapat dalam sumber gas dan pada tahap pemurnian. Hendaklah tersedia diagram (*flow charts*) untuk tiap proses yang berbeda.
17. Seluruh tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah didesain sedemikian rupa agar dapat dioperasikan dengan efektivitas yang optimal. Misalnya, impuritas yang mungkin berpengaruh buruk terhadap tahap pemurnian hendaklah dihilangkan sebelum tahap tersebut dilakukan.
18. Tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah divalidasi efektifitasnya dan dipantau berdasarkan hasil validasi. Di mana perlu, pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan secara kontinu untuk memantau proses. Perawatan dan penggantian komponen peralatan yang harus diganti, misalnya filter untuk pemurnian, hendaklah berdasarkan hasil pemantauan dan validasi.
19. Bila berlaku, batas suhu proses hendaklah ditetapkan dan pemantauan selama-proses hendaklah mencakup pengukuran suhu.
20. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk mengendalikan atau memantau proses hendaklah divalidasi.
21. Untuk proses kontinu, definisi dari satu batch hendaklah ditetapkan dan dikaitkan dengan analisis gas ruahan.

Bulk Production

15. Bulk gases intended for medicinal use could be prepared by chemical synthesis or obtained from natural resources followed by purification steps if necessary (as for example in an air separation plant). These gases could be regarded as Active Pharmaceutical Ingredients (API) or as bulk medicinal products as decided by the NADFC.
16. Documentation should be available specifying the purity, other components and possible impurities that may be present in the source gas and at purification steps, as applicable. Flow charts of each different process should be available.
17. All separation and purification steps should be designed to operate at optimal effectiveness. For example, impurities that may adversely affect a purification step should be removed before this step is reached.
18. Separation and purification steps should be validated for effectiveness and monitored according to the results of the validation. Where necessary, in-process controls should include continuous analysis to monitor the process. Maintenance and replacement of expendable equipment components, e.g. purification filters, should be based on the results of monitoring and validation.
19. If applicable, limits for process temperatures should be documented and in-process monitoring should include temperature measurement.
20. Computer systems used in controlling or monitoring processes should be validated.
21. For continuous processes, a definition of a batch should be documented and related to the analysis of the bulk gas.

22. Mutu dan impuritas hendaklah dipantau secara kontinu selama produksi gas.
23. Air yang digunakan untuk pendinginan selama pengempaan udara, jika bersentuhan dengan gas medisinal hendaklah dipantau mutu mikrobiologisnya.
24. Seluruh kegiatan transfer gas medisinal cair termasuk pengendalian sebelum transfer, dari tempat penyimpanan primer hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang disiapkan untuk menghindarkan pencemaran. Jalur pipa transfer gas hendaklah dilengkapi dengan katup satu arah (*non-return valve*) atau dengan cara lain yang sesuai. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada penyemburan (*purge*) tiap sambungan fleksibel dan penautan selang dengan konektornya.
25. Gas kiriman baru boleh ditambahkan ke tangki penyimpanan gas ruahan yang berisi gas yang sama dari pengiriman sebelumnya. Hasil pengujian dari sampel gas yang baru dikirim harus menunjukkan bahwa mutu gas tersebut dapat diterima. Sampel gas dapat diambil dari:
- gas yang dikirim sebelum ditambahkan; atau
 - dari tangki gas ruahan setelah ditambahkan dan dicampur.
26. Gas ruahan untuk pemakaian medis hendaklah dinyatakan sebagai suatu bets, diperiksa sesuai dengan monografi farmakope dan diluluskan untuk pengisian.

Pengisian dan Pelabelan

27. Gas medisinal yang akan diisi hendaklah ditetapkan nomor betsnya.
28. Pembersihan dan pembilasan alat serta pipa pengisian hendaklah mengikuti prosedur tetap serta diperiksa bahwa bahan pembersih atau cemaran lain sudah hilang, sebelum jalur pengisian diluluskan untuk dipakai.
29. Tabung gas medisinal hendaklah

22. Gas production should be continuously monitored for quality and impurities.
23. Water used for cooling during compression of air should be monitored for microbiological quality when in contact with the medicinal gas.
24. All the transfer operations, including controls before transfers, of liquefied gases from primary storage should be in accordance with written procedures designed to avoid any contamination. The transfer line should be equipped with a non-return valve or any other suitable alternative. Particular attention should be paid to purge the flexible connections and to coupling hoses and connectors.
25. Deliveries of gas may be added to bulk storage tanks containing the same gas from previous deliveries. The results of a sample must show that the quality of the delivered gas is acceptable. Such a sample could be taken from :
- the delivered gas before the delivery is added; or
 - from the bulk tank after adding and mixing.
26. Bulk gases intended for medicinal use should be defined as a batch, controlled in accordance with relevant pharmacopoeial monographs and released for filling.

Filling and Labelling

27. For filling of medicinal gases the batch should be defined.
28. Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should follow written procedures, and checks for the absence of cleaning agents or other contaminants should be carried out before the line is released for use.
29. Containers for medicinal gases should

memenuhi persyaratan spesifikasi teknis yang sesuai. Setelah pengisian katup pengeluaran gas hendaklah diberi segel pengaman. Tabung gas hendaklah diperlengkapi dengan katup yang dapat menjaga agar tabung masih berisi sedikit tekanan gas untuk mencegah terjadinya cemaran.

30. *Manifold* untuk pengisian gas medisinal termasuk tabung hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas medisinal atau satu campuran gas medisinal (lihat Butir 7). Perangkat ini hendaklah memiliki sistem yang dapat menjamin ketelusuran pemakaian tabung dan katup.
31. Pembersihan dan pembilasan pipa serta alat pengisian hendaklah dilakukan sesuai prosedur tetap. Hal ini sangat penting terutama setelah perawatan atau penghentian sistem yang terintegrasi. Pemeriksaan terhadap tidak adanya cemaran hendaklah dilakukan sebelum jalur pengisian dinyatakan lulus untuk digunakan. Catatan ini hendaklah disimpan.
32. Sebelum pengisian hendaklah dilakukan pemeriksaan yang mencakup:
 - a) pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung apakah penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas;
 - b) pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisikan;
 - c) pemeriksaan untuk memastikan bahwa tes hidrostatik telah dilakukan sesuai dengan persyaratan. Tiap tabung hendaklah diberi kode untuk menunjukkan tanggal pengujian hidrostatik terakhir; dan
 - d) pemeriksaan untuk memastikan bahwa tiap tabung diberi kode warna dan diberi label.
30. The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also Section 7). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves.
31. Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained.
32. Checks to be performed before filling should include:
 - a) visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, other damage and oil or grease;
 - b) check of each cylinder or cryogenic vessels valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;
 - c) a check to determine that the hydrostatic test has been conducted as required.
Each cylinder should be coded to show the date of the last hydrostatic test; and
 - d) a check to determine that each container is colour-coded and labelled.

33. Terhadap tabung gas hendaklah dilakukan pemeriksaan internal secara visual jika:
- tabung baru; dan
 - pada pengujian tekanan hidrostatik atau pengujian lain yang ekuivalen.
34. Setelah ditautkan, katup hendaklah dijaga agar selalu dalam keadaan tertutup untuk mencegah cemaran masuk ke dalam tabung.
35. Pemeriksaan yang dilakukan sebelum pengisian hendaklah mencakup:
- a) pemeriksaan untuk menentukan masih ada sisa tekanan gas dalam tabung (>3 sampai 5 bar) untuk memastikan bahwa tabung tidak kosong;
 - b) tabung tanpa tekanan gas sisa hendaklah dipisahkan untuk dilakukan tindakan tambahan untuk memastikan bahwa tabung tidak tercemar air atau cemaran lain. Tindakan ini meliputi pembersihan dengan metode yang telah divalidasi atau dengan pemeriksaan secara visual sesuai justifikasi;
 - c) memastikan bahwa semua label bets dan label lain yang rusak sudah dihilangkan;
 - d) pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung akan adanya penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas; tabung hendaklah dibersihkan, diperiksa dan dirawat dengan benar;
 - e) pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisi;
 - f) pemeriksaan “kode tanggal pemeriksaan” pada tabung untuk mengetahui bahwa pemeriksaan tekanan hidrostatik atau pemeriksaan lain yang ekivalen telah dilakukan dan masih berlaku sesuai dengan pedoman nasional atau internasional; dan
 - g) pemeriksaan untuk memastikan
33. Cylinders should be subject to an visual internal inspection when:
- they are new; and
 - in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test.
34. After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder.
35. Checks to be performed before filling should include:
- a) a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied;
 - b) cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified;
 - c) assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed;
 - d) visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner;
 - e) a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;
 - f) a check of the cylinder “test code date” to determine that the hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines;and
 - g) a check to determine that each

- bahwa setiap wadah diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan.
36. Tabung kembalian yang akan diisi ulang hendaklah disiapkan dengan sangat hati-hati untuk memperkecil risiko pencemaran. Batas maksimum teoritis impuritas untuk gas bertekanan adalah 500 ppm v/v untuk tekanan pengisian sebesar 200 bar (dan ekivalennya untuk tekanan pengisian yang lain).
37. Penyiapan tabung dapat dilakukan sebagai berikut :
- gas yang tersisa dalam tabung hendaklah dikeluarkan secara vakum (sekurang-kurangnya tekanan absolut gas tersisa 150 millibar), atau
 - pelepasan tekanan (*blowing down*) tiap tabung, dilanjutkan dengan pembilasan yang metodenya tervalidasi (tekanan parsial minimal 7 bar kemudian tekanan diturunkan).
38. Untuk tabung yang dilengkapi dengan katup tekanan sisa (positif), satu kali pengosongan dengan vakum hingga 150 millibar sudah cukup apabila tekanan sisa positif. Sebagai alternatif, analisis secara menyeluruh terhadap sisa gas hendaklah dilakukan untuk tiap tabung.
39. Hendaklah dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa wadah telah terisi. Salah satu indikasi untuk memastikan bahwa pengisian berjalan baik adalah tabung bagian luar akan terasa hangat bila disentuh.
40. Tiap tabung hendaklah diberi label dan kode warna. Penandaan nomor bets dan/atau tanggal pengisian serta daluwarsa dapat dilakukan pada label terpisah.
36. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).
37. Cylinders could be prepared as follows:
- any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or
 - by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down).
38. For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.
39. There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled. An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.
40. Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.

PENGAWASAN MUTU

41. Mutu air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatik hendaklah minimal sesuai dengan mutu air minum dan dipantau secara rutin terhadap cemaran

QUALITY CONTROL

41. Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.

- mikroba.
42. Tiap gas medisinal hendaklah diuji dan diluluskan sesuai spesifikasinya. Sebagai tambahan, tiap gas medisinal hendaklah diuji lengkap sesuai dengan persyaratan farmakope dengan frekuensi yang memadai untuk memastikan persyaratan selalu dipenuhi.
 43. Gas ruahan hendaklah diluluskan sebelum diisi. (lihat Butir 26.)
 44. Jika satu jenis gas medisinal akan diisi melalui *manifold* multi-silinder, setidaknya satu tabung produk dari *manifold* pengisi hendaklah dilakukan pengujian terhadap identitas, kadar dan bila perlu kadar airnya tiap kali penggantian tabung dari *manifold*.
 45. Dalam hal satu jenis gas medisinal diisi ke dalam tabung satu per satu pada suatu waktu, maka paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian yang tidak terputus-putus, hendaklah diperiksa identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian yang tidak terputus-putus adalah satu giliran (*shift*) produksi dengan petugas, peralatan dan satu bets gas ruahan.
 46. Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan satu *manifold*, minimal satu tabung dari *manifold* pengisi dari satu siklus pengisian hendaklah diuji identitas, kadar dan bila perlu kadar air dari tiap komponen gas serta identitas dari gas sisa yang terdapat dalam campuran gas. Jika tabung diisi satu persatu, tiap tabung hendaklah diuji terhadap identitas dan kadar dari seluruh komponen gas dan minimal satu tabung dari tiap siklus pengisian yang tidak terputus-putus hendaklah diuji identitas gas sisa yang terdapat dalam campuran gas.
 47. Jika gas dicampur *in-line* sebelum pengisian (misal campuran nitrogen oksida/ oksigen), perlu dilakukan analisis
 42. Each medicinal gas should be tested and released according to its specifications. In addition, each medicinal gas should be tested to full relevant pharmacopoeial requirements at sufficient frequency to assure ongoing compliance.
 43. The bulk gas supply should be released for filling. (see Section 26.)
 44. In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, at least one cylinder of product from each manifold filling should be tested for identity, assay and if necessary water content each time the cylinders are changed on the manifold.
 45. In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time by individual filling operations, at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling operation cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of bulk gas.
 46. In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more different gases in a cylinder from the same manifold, at least one cylinder from each manifold filling operation cycle should be tested for identity, assay and if necessary water content of all of the component gases and for identity of the balance gas in the mixture. When cylinders are filled individually, every cylinder should be tested for identity and assay of all of the component gases and at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity of the balance gas in the mixture.
 47. When gases are mixed in-line before filling (e.g. nitrous oxide/oxygen mixture), continuous analysis of the mixture being

- secara kontinu dari campuran gas yang sedang diisi.
48. Jika satu tabung diisi lebih dari satu macam gas, hendaklah dipastikan bahwa proses pengisian akan menghasilkan campuran gas yang benar dan homogen dalam tiap tabung.
 49. Tiap tabung yang sudah diisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran dengan cara yang sesuai sebelum diberi segel pengaman. Jika dilakukan pengambilan sampel dan pengujian, pemeriksaan kebocoran hendaklah dilakukan setelah pengujian selesai.
 50. Dalam hal gas kriogenis diisi ke dalam “tangki kriogenis rumah tangga” (*cryogenic home vessel*) yang akan dikirim kepada pengguna, maka tiap tangki hendaklah diperiksa terhadap identitas dan kadarnya.
 51. Jika tangki kriogenis yang ada di lokasi pelanggan akan diisi ulang di tempatnya sendiri dengan menggunakan tangki pengiriman yang mobil, maka sampel tidak perlu diambil setelah pengisian dengan syarat perusahaan pengisian gas memberikan sertifikat analisis sampel yang diambil dari tangki pengiriman tersebut. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan hendaklah diperiksa secara berkala untuk memastikan bahwa isinya memenuhi persyaratan farmakope.
 52. Sampel pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain.
 48. When a cylinder is filled with more than one gas, the filling process must ensure that the gases are correctly mixed in every cylinder and are fully homogeneous.
 49. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal. Where sampling and testing is carried out the leak test should be completed after testing.
 50. In the case of cryogenic gas filled into cryogenic home vessels for delivery to users, each vessel should be tested for identity and assay.
 51. Cryogenic vessels which are retained by customers and where the medicinal gas is refilled in place from dedicated mobile delivery tanks need not be sampled after filling provided the filling company delivers a certificate of analysis for a sample taken from the mobile delivery tank. Cryogenic vessels retained by customers should be periodically tested to confirm that the contents comply with pharmacopoeial requirements.
 52. Retained samples are not required, unless otherwise specified.

PENYIMPANAN DAN PELULUSAN

53. Tiap tabung yang telah diisi hendaklah dikarantina hingga diluluskan oleh personil yang berwenang.
54. Tabung gas hendaklah disimpan di bawah naungan dan tidak terpapar suhu tinggi. Area penyimpanan hendaklah bersih, kering, berventilasi baik dan bebas dari bahan mudah terbakar untuk memastikan tabung dalam keadaan

STORAGE AND RELEASE

53. Filled cylinders should be held in quarantine until released by the authorized person.
54. Gas cylinders should be stored undercover and not be subjected to extremes of temperature. Storage areas should be clean, dry, well ventilated and free of combustible materials to ensure that cylinders remain clean up to the time of

- bersih sampai saat penggunaannya.
- use.
55. Penyimpanan hendaklah diatur agar ada pemisahan untuk masing-masing jenis gas yang berbeda, untuk tabung berisi dan tabung kosong serta untuk memungkinkan perputaran stok pertama masuk-pertama keluar (*FIFO*).
56. Tabung gas hendaklah terlindung dari kondisi cuaca yang merugikan selama transportasi. Kondisi khusus penyimpanan dan selama transportasi hendaklah disediakan untuk campuran gas karena dalam kondisi beku dapat terjadi pemisahan.
55. Storage arrangements should permit segregation of different gases and of full/empty cylinders and permit rotation of stock on a first in – first out (FIFO) basis.
56. Gas cylinders should be protected from adverse weather conditions during transportation. Specific conditions for storage and transportation should be employed for gas mixtures for which phase separation occurs on freezing.

ANEKS 4**PEMBUATAN INHALASI
DOSIS TERUKUR
BERTEKANAN (AEROSOL)****ANNEX 4****MANUFACTURE OF
PRESSURIZED METERED DOSE
INHALER (AEROSOL)****PRINSIP**

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

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

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

**BANGUNAN,
PERALATAN****FASILITAS****DAN****PREMISES AND EQUIPMENT**

1. Pembuatan dan pengisian hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan sistem tertutup.
2. Jika produk atau komponen yang bersih terpapar udara, maka udara yang masuk ke dalam ruangan hendaklah disaring

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

- serta memenuhi persyaratan kelas kebersihan D dan jalan masuk ke ruangan hendaklah melalui ruang penyanga.
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.
- 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.
- PRODUKSI DAN PENGAWASAN MUTU**
6. Katup aerosol terukur merupakan suatu konstruksi yang lebih kompleks dibandingkan dengan kebanyakan komponen farmasi lain. Spesifikasi, pengambilan sampel dan pengujian hendaklah disesuaikan dengan keadaan ini. Oleh karena itu sangatlah penting dilakukan audit sistem pemastian mutu terhadap produsen katup.
7. Katup aerosol berperan penting untuk mendapatkan bentuk aerosol dan dosis yang tepat oleh karena itu hendaklah divalidasi.
8. Wadah dan katup hendaklah dibersihkan untuk memastikan tidak ada sisa cemaran seperti bahan pembantu operasional (misal: pelumas) atau cemaran mikroba.
9. Wadah dan katup yang telah dibersihkan hendaklah selalu disimpan di dalam wadah yang bersih dan tertutup dan selalu dicegah terhadap pencemaran selama penanganan selanjutnya. Wadah hendaklah disediakan di jalur pengisian dalam keadaan bersih atau dibersihkan
- 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 clean condition or cleaned on line immediately

- di tempat (*on-line*) segera sebelum dilakukan proses pengisian.
10. Seluruh propelan (bentuk cair atau gas) hendaklah disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar dari 0,2 mikron.
11. Hendaklah dijaga agar suspensi selalu homogen sejak awal hingga selesai proses pengisian.
12. Untuk mencegah kebasahan masuk ke dalam produk, ujung saluran pengisian hendaklah selalu dibilas (*purged*) dengan gas nitrogen kering atau udara kering atau tindakan lain.
13. Tangki dan alat lain hendaklah dibersihkan sesuai prosedur pembersihan yang telah divalidasi untuk memastikan bebas dari cemaran.
14. Hanya tangki serta alat yang bersih dan kering saja yang boleh digunakan.
15. Jika dilakukan proses pengisian ganda, perlu dipastikan bahwa kedua pengisian menghasilkan berat yang benar untuk memperoleh komposisi yang benar. Untuk tujuan ini pemeriksaan berat 100 % pada tiap tahap sangat dianjurkan.
16. Tiap wadah terisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran.
17. Uji kebocoran hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah cemaran mikroba atau sisa kelembaban.
18. Uji fungsi katup hendaklah dilakukan terhadap tiap wadah terisi setelah disimpan dalam waktu tertentu.
- before filling.
10. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron.
11. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.
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. 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. Only clean and dry vessel and apparatus should be used.
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. Each filled container should be checked against any leakage.
17. This leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.
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. Misalnya, agens penular penyakit, terutama virus, dapat mengkontaminasi bahan sumber. Oleh sebab itu keamanan produk darah tergantung pada pengendalian bahan sumber dan asal-usulnya serta pada prosedur pembuatan lanjutan, termasuk penghilangan dan inaktivasi virus.

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

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

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

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 Products 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 comprise other relevant guidelines and the

pedoman *World Health Organization (WHO)* yang relevan.

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

MANAJEMEN MUTU

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

PERSONALIA DAN PELATIHAN

3. Pembentukan dan penjagaan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan produk yang benar tergantung pada kehandalan personil. Oleh sebab itu hendaklah hanya personil kompeten yang melaksanakan semua tugas sesuai prosedur yang terdokumentasi.
4. Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personil kunci hendaklah tergambar pada bagan organisasi.
5. Nama dan uraian tugas personil kunci hendaklah didokumentasi.
6. Personil hendaklah menunjukkan kompetensinya dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.

World Health Organisation.

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.

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 Quality Management.

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. Personnel should be shown to be competent in their assigned duties.

7. Personil kunci hendaklah mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Hendaklah personil yang sesuai mewakili personil kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.
8. Hendaklah tidak ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personil hendaklah tidak mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.
9. Personil kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi pembuatan, pemastian mutu dan pengawasan mutu, hendaklah memiliki kompetensi yang diperlukan untuk menjamin bahwa produk darah yang dihasilkan memenuhi standar dan spesifikasi yang dipersyaratkan secara konsisten.
10. Pelatihan dan program pengembangan personil hendaklah dikembangkan sesuai kebutuhan yang diidentifikasi. Program ini hendaklah didokumentasi dan meliputi pelatihan berlanjut dan pelatihan penyegaran.
11. Hendaklah tersedia mekanisme formal untuk menentukan kompetensi pelatih dan penilai internal yang masing-masing dapat memberikan pelatihan dan menilai kompetensi yang dilatih.
12. Bagi personil di unit yang terletak jauh dari lokasi lembaga yang memiliki izin, yaitu yang melakukan suatu tahap pembuatan, hendaklah tersedia dokumentasi yang dapat menunjukkan bahwa cara kerja yang dilaksanakan terkendali dan dapat diterima oleh lembaga yang memiliki izin.

PENGAMBILAN DARAH DAN PLASMA

13. Kontrak standar diperlukan antara pembuat produk darah dan unit/lembaga

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.

BLOOD AND PLASMA COLLECTION

13. A standard contract is required between the manufacturer of the blood products

pengambilan darah/plasma atau organisasi yang bertanggung jawab untuk melakukan pengambilan darah/plasma.

14. Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk melakukan pengambilan darah atau plasma hendaklah memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan perawatan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma hendaklah tidak dilakukan di dalam area yang sama. Hendaklah tersedia fasilitas yang sesuai untuk mewawancara donor agar wawancara dapat dilakukan secara pribadi.
15. Peralatan untuk pembuatan, pengambilan dan pengujian hendaklah didesain, dikualifikasi dan dirawat agar sesuai dengan tujuan penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Perawatan dan kalibrasi hendaklah dilakukan secara teratur dan didokumentasikan menurut prosedur yang disediakan.
16. Tiap donor harus diidentifikasi secara positif pada saat penerimaan dan sekali lagi sebelum dilakukan *venepuncture*.
17. Metode yang digunakan untuk mendesinfeksi kulit donor hendaklah dinyatakan dengan jelas dan terbukti efektif. Kepatuhan pada metode ini hendaklah dijaga.
18. Label nomor donasi harus diperiksa kembali secara independen untuk memastikan bahwa label pada kemasan darah, tube sampel dan catatan donasi adalah identis.
19. Kantong darah dan sistem aferesis hendaklah diperiksa apakah ada kerusakan atau pencemaran sebelum digunakan untuk mengambil darah atau plasma. Untuk memastikan ketertelusuran, nomor bets kantong darah dan sistem aferesis hendaklah dicatat.

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

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

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.

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

dari produk jadi, termasuk pelanggan (rumah sakit atau pelayan kesehatan). Umumnya pelanggan bertanggung jawab untuk mengidentifikasi penerima/pengguna produk akhir.

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

Prosedur yang harus dilakukan bila terjadi kasus tersebut di atas hendaklah didokumentasikan dalam prosedur tetap. Tinjauan-ke-belakang (*look-back*) hendaklah meliputi penelusuran ke belakang dari donasi sebelumnya selama paling sedikit enam bulan sebelum donasi negatif terakhir. Bila salah satu hal di atas terjadi, penilaian kembali terhadap dokumentasi bets hendaklah selalu dilakukan. Kebutuhan akan penarikan

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 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

Kembali berasangkutan hendaklah dipertimbangkan secara cermat, dengan mempertimbangkan kriteria bahwa agens terkait dapat menyebar, ukuran kumpulan (*pool*), kurun waktu antara donasi dan seroconversion, sifat produk dan metode pembuatannya. Apabila ada indikasi bahwa donasi yang berkontribusi dalam kumpulan plasma terinfeksi oleh HIV atau hepatitis A, B atau C, maka kasus itu hendaklah dilaporkan kepada lembaga pemerintah yang kompeten/berwenang memberi izin edar, dan kajian industri mengenai kelanjutan pembuatan dari kumpulan darah/plasma bersangkutan atau kemungkinan menarik kembali produk, hendaklah disampaikan.

BANGUNAN DAN FASILITAS

Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang

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

Area Pembuatan

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

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.

PREMISES

Goods Receipt and Storage Areas

28. If dispatch areas are physically in different locations from the storage areas, there should be provision for appropriate storage while awaiting transport.
29. All the requirements should conform to Chapter 3 Premises and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

Manufacturing Areas

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. 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

dan lingkungan tempat penyiapan hendaklah dipantau. (Karena proses sistem-tertutup meliputi penggunaan sistem kantong berganda yang diperlukan, satu-satunya “pelanggaran” terhadap integritas sistem adalah saat mengambil darah dan tidak mempersyaratkan untuk dilakukan dalam ruangan bersih yang diklasifikasikan).

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

PERALATAN

34. Bila peralatan digunakan untuk memproses lebih dari satu batch atau satu sesi, hendaklah tersedia prosedur yang menentukan cara untuk penggunaan kembali, termasuk menetapkan masing-masing protokol pembersihan dan sterilisasi (mana yang berlaku). Hendaklah tersedia catatan yang membuktikan kepatuhan terhadap prosedur.
35. Prosedur darurat (*contingency plan*) hendaklah tersedia, misalnya apabila

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. 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. All other requirements should conform to Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

EQUIPMENT

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.
35. Contingency plans should be in place for instance where routine equipment

- peralatan yang rutin digunakan tidak dapat dipakai. Dalam hal ini, peralatan prosedur darurat (*contingency-plan equipment*) hendaklah memenuhi kriteria yang sama dengan peralatan rutin.
36. Peralatan yang didesain atau ditetapkan untuk dipindah-pindahkan (*portable*) hendaklah digunakan menurut instruksi pembuat dan dilengkapi dengan pengecekan operasional yang diperlukan untuk dilaksanakan tiap kali sebelum digunakan.
37. Apabila suhu penyimpanan terkendali dipersyaratkan, lingkungan hendaklah dikendalikan, dipantau dan dicatat dengan tindakan sebagai berikut:
- Hendaklah tersedia alat pencatat suhu, dan catatannya hendaklah dikaji secara teratur;
 - Di mana diperlukan, hendaklah dipasang alarm dan/atau alat peringatan audio-visual yang mengindikasikan bahwa sistem pengendali suhu penyimpanan telah mengalami kegagalan. Sistem ini hendaklah mengijinkan penyetelan ulang hanya kepada personil yang diberi wewenang, dan dicek secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan;
 - Lemari pendingin (*refrigerator*) dan lemari pembeku (*freezer*) hendaklah dibebaskan dari es secara teratur dan dibersihkan; dan
 - Apabila fasilitas penyimpanan dingin dimatikan, pembersihan total hendaklah dilakukan.
38. Apabila nomor kode-setrip (*barcode*) dibuat sendiri, hendaklah tersedia sistem untuk memastikan akurasi dan keyakinan sebelum diluluskan.
39. Pemindai kode-setrip termasuk *scanner* dan wands hendaklah diperiksa secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan dan hasilnya dicatat.
40. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 Peralatan
- cannot be used. In such instances, the contingency-plan equipment should meet the same acceptance criteria as for routine equipment.
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. 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. Where barcode numbers are produced by the site, there should be a system to assure accuracy and reliability prior to release.
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

dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

and Annex 1 Manufacture of Sterile
Medicinal Products.

SANITASI DAN HIGIENE

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

Higiene Perorangan

42. Kontak langsung antara tangan operator dan produk darah hendaklah dihindarkan.
43. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Sanitasi dan Higiene dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Sanitasi Bangunan dan Fasilitas

44. Limbah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Limbah hendaklah dikumpulkan dalam wadah penampungan yang sesuai untuk disingkirkan ke lokasi pengumpulan di luar bangunan dan dimusnahkan dengan metode yang aman dan saniter secara teratur dalam interval waktu pendek.
45. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Sanitasi dan Higiene dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Pembersihan dan Sanitasi Peralatan

46. Metode pembersihan dengan vakum dan basah lebih diutamakan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah

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.

Personnel Hygiene

42. Direct contact should be avoided between the operator's hands and blood products.
43. All other requirements should conform to Chapter 5 Sanitation and Hygiene and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.

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.

Equipment Cleaning and Sanitation

46. Vacuum or wet cleaning methods are to be preferred. Compressed air and brushes should be used with care and

digunakan dengan cermat dan sedapat mungkin dihindarkan, karena metode ini meningkatkan risiko pencemaran produk.

- a) Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilakukan di ruangan yang terpisah dari area pengolahan.
- b) Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan dan wadah yang digunakan dalam pembuatan produk darah hendaklah dibuat dan dipatuhi. Prosedur ini hendaklah didesain sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran peralatan disebabkan bahan pembersih atau bahan sanitasi, dan minimal mencakup penanggung jawab untuk pembersihan, jadwal pembersihan, metode, alat dan bahan yang digunakan untuk kegiatan pembersihan, serta metode masing-masing untuk pembongkaran dan pemasangan kembali peralatan demi memastikan pembersihan yang benar dan, apabila perlu, metode sterilisasi, penyingkiran identifikasi blets terdahulu serta pemberian perlindungan peralatan yang telah dbersihkan terhadap pencemaran sebelum digunakan.
- c) Catatan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum digunakan hendaklah disimpan.

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

47. Dalam segala hal, prosedur pembersihan dan prosedur sanitasi hendaklah divalidasi dan dinilai secara berkala untuk memastikan bahwa efektifitas kegiatan memenuhi persyaratan.
48. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Sanitasi dan Higiene dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril .

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. All other requirements should conform to Chapter 5 Sanitation and Hygiene and Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products .

PRODUKSI

Penyediaan Komponen

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

Pengolahan

51. Seluruh persyaratan yang relevan dalam Pedoman ini berlaku.

Pelabelan

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

PRODUCTION

Component Preparation

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. 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.

Processing

51. All the relevant requirements are applicable.

Labelling

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. 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, 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

- peringatan ini dapat dicakup dalam informasi produk; dan
- e) untuk produk darah otolog, label hendaklah juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan “Donasi Otolog”.

Pelulusan Produk

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

Penyimpanan dan Pengiriman

56. Bahan hendaklah disimpan sesuai instruksi pembuat.
57. Pengangkutan bahan antara tempat yang berlainan hendaklah dengan cara yang memastikan penjagaan keutuhan dan status bahan.
58. Suhu penyimpanan yang ditentukan untuk darah, plasma dan produk antara, bila disimpan dan selama pengangkutan dari unit/lembaga pengumpul darah ke lokasi pembuatan, atau antar tempat pembuatan yang berbeda hendaklah diperiksa dan divalidasi. Hal ini juga berlaku untuk pengiriman produk.
59. Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk memastikan pengendalian atas penyimpanan produk selama masa edar/simpan, termasuk transport yang mungkin diperlukan.
60. Kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilakukan dengan cara yang

- 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”.

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.

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. 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

- aman dan terkendali untuk memastikan mutu produk sepanjang waktu penyimpanan dan menghindarkan terjadi kecampurbauran produk darah.
61. Prosedur hendaklah merinci cara penerimaan, penanganan dan penyimpanan bahan dan komponen darah.
62. Hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjaga dan mengendalikan penyimpanan komponen darah selama masa edar/simpan, termasuk segala pengangkutan bila diperlukan.
63. Darah otolog dan komponen darah hendaklah disimpan terpisah.
64. Sebelum dikirim hendaklah produk diperiksa secara visual.
65. Pengiriman produk hendaklah dilakukan oleh personil yang diberi wewenang. Hendaklah dibuat catatan tentang identifikasi personil yang mengirim dan personil yang menerima komponen.
66. Hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa pada saat pengiriman semua produk yang dikeluarkan telah diluluskan secara formal.
67. Kemasan hendaklah memiliki konstruksi yang cukup kuat agar dapat memberi perlindungan terhadap kerusakan dan dapat mempertahankan kondisi penyimpanan yang dapat diterima bagi produk selama pengangkutan.
68. Produk yang telah terkirim hendaklah tidak dikembalikan dengan pengiriman berikut, kecuali langkah sebagai berikut telah dilakukan:
- prosedur untuk pengembalian diatur dalam kontrak; dan
 - tiap produk yang dikembalikan disertai pernyataan yang ditandatangani dan diberi tanggal bahwa kondisi penyimpanan yang
- 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 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:
- the procedure for return of a products is regulated by contract; and
 - each returned products is accompanied by a signed and dated statement that the agreed storage conditions have been met.

disetujui telah dipenuhi.

69. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 6 Produksi.

PENGAWASAN MUTU

Pengawasan Mutu Darah dan Plasma

70. Darah atau plasma yang digunakan sebagai bahan awal untuk membuat produk darah hendaklah diambil oleh unit/lembaga pengambilan darah dan diuji di laboratorium yang disetujui oleh Badan POM.
71. Prosedur untuk menentukan kesesuaian orang untuk mendonasi darah dan plasma, yang akan digunakan sebagai sumber untuk membuat produk darah, serta hasil pengujian donasi hendaklah didokumentasikan oleh unit/lembaga pengambilan darah dan hendaklah tersedia bagi industri produk darah.
72. Pemantauan mutu produk darah hendaklah dilakukan sedemikian rupa sehingga segala penyimpangan dari spesifikasi mutu dapat dideteksi.
73. Hendaklah tersedia metode untuk membedakan secara jelas produk atau produk antara yang sudah melalui proses penghilangan atau inaktivasi virus dari yang belum diproses.
74. Metode validasi yang digunakan untuk menghilangkan atau menginaktivasi virus hendaklah tidak dilaksanakan dalam fasilitas produksi, agar tidak menimbulkan risiko pencemaran oleh virus yang digunakan untuk kegiatan validasi pada pembuatan rutin.
75. Produk darah yang dikembalikan karena tidak digunakan hendaklah tidak digunakan kembali; (lihat juga Bab 6 Produksi, Butir 6.171).
76. Sebelum donasi darah dan plasma atau produk yang berasal dari keduanya

69. All other requirements should conform to Chapter 6 Production.

QUALITY CONTROL

Quality Control of Blood and Plasma

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. 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. 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. 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. 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. Blood products which have been returned unused should normally not be re-used (see also Chapter 6 Production, Section 6.171)
76. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are

diluluskan untuk penyerahan dan/atau untuk fraksinasi, bahan ini hendaklah diuji dengan menggunakan metode yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya terhadap penanda dari agens penyebar penyakit spesifik berikut:

- HBsAg;
 - Antibodi terhadap HIV 1 dan HIV 2; dan
 - Antibodi terhadap HCV.
- Bila hasil reaktif-berulang (*repeat-reactive*) ditemukan dalam pengujian ini, donasi tidak dapat diterima.
(Pengujian tambahan boleh menjadi bagian persyaratan nasional).

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

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

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

Kumpulan darah/plasma yang ditegaskan positif harus ditolak.

79. Hanya bets yang berasal dari kumpulan plasma, yang diuji dan ditemukan nonreaktif terhadap *Hepatitis C Virus Ribonucleic acid (HCV RNA)* dengan *nucleic acid amplification technology (NAT)* yang menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitas, dapat diluluskan.

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 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 sesuai.
81. Label pada masing-masing unit plasma yang disimpan untuk pengumpulan (*pooling*) dan fraksinasi hendaklah memenuhi persyaratan monografi farmakope untuk "Plasma Manusia untuk Fraksinasi" ("Human Plasma for Fractionation") dan minimal mencantumkan nomor identifikasi donasi, nama dan alamat unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau referensi unit pelayanan transfusi darah yang bertanggung jawab untuk penyediaan, nomor bets wadah, suhu penyimpanan, volume atau bobot total plasma, tipe antikoagulan yang digunakan serta tanggal pengambilan dan/atau pemisahan.
82. Untuk mengurangi pencemaran mikroba dalam plasma untuk fraksinasi atau penyusupan bahan asing, proses pencairan dan pengumpulan hendaklah dilakukan minimal dalam area kelas C (atau kelas yang lebih tinggi), dengan mengenakan pakaian yang sesuai, dan - di samping itu - hendaklah dipakai masker serta sarung tangan. Metode yang digunakan untuk membuka kantong, pengumpulan, dan pencairan hendaklah dipantau secara teratur, misalnya dengan pengujian *bioburden*. Persyaratan ruang bersih untuk semua penanganan terbuka lain hendaklah memenuhi persyaratan CPOB.
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. 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. 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 penerimaan yang ditetapkan. Hal

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:

berikut ini hendaklah dicakup:

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

Pemantauan Mutu

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

- 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. 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

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

Pemasok dan Subkontraktor

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

Bahan Dalam-Proses

99. Darah dari sesi donor hendaklah diangkut ke tempat pengolahan dalam kondisi suhu yang sesuai untuk komponen yang akan disiapkan.
100. Hendaklah tersedia data validasi yang membuktikan bahwa metode transportasi dapat menjaga darah dalam batas suhu yang ditetapkan selama waktu pengangkutan.

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.

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. Darah dan komponen darah hendaklah ditempatkan dalam kondisi penyimpanan yang divalidasi dan dikendalikan sesegera mungkin setelah *venepuncture*. Saat dan metode pemisahan tergantung pada persyaratan komponen darah yang akan dibuat.
102. Pengujian yang krusial bagi pengawasan mutu tapi tidak dapat dilakukan pada produk jadi hendaklah dilakukan pada suatu tahap pembuatan yang sesuai.

Sampel Pertinggal

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

Bahan Nonkonform

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

Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak

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

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 facilitate 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 NADFC and, where applicable, the relevant sponsor.

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 hendaklah tidak digunakan, atau, apabila ditemukan setelah diisi, komponen hendaklah disingkirkan dengan benar.
107. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau larutan hendaklah diperiksa dan/atau diuji untuk tiap hari penggunaan sesuai dengan Protap yang menentukan kesesuaianya untuk digunakan.
108. Semua pereaksi yang digunakan dalam pengambilan, pengolahan, uji kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi darah dan komponen darah hendaklah disimpan dengan cara yang aman, saniter dan rapi.
109. Semua pereaksi yang tidak mempunyai tanggal daluwarsa hendaklah disimpan sedemikian rupa sehingga yang terlama digunakan lebih dahulu.
110. Pereaksi hendaklah digunakan sesuai instruksi yang disediakan pembuatnya.
111. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau pelarut yang disebut berikut hendaklah diuji secara teratur untuk menentukan kapasitasnya berkinerja sesuai dengan yang dipersyaratkan:

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. 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. 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. All reagents that do not bear an expiration date should be stored in such a manner that the oldest is used first.
110. Reagents should be used in a manner consistent with instruction provided by the manufacturer.
111. Representative samples of each lot of the following reagents or solutions should be tested regularly to determine their capacity to perform as required :

<u>Perekasi atau Larutan</u>	<u>Frekuensi Pengujian</u>	<u>Reagent or Solution</u>	<u>Frequency of testing</u>
- Anti Human Serum	Tiap hari penggunaan	- Anti Human Serum	Each day of use
- Screening Antibodi dan Reverse Grouping Cell	Tiap hari penggunaan	- Antibody screening and reverse grouping cells	Each day of use
- Blood Grouping Serum	Tiap hari penggunaan	- Blood Grouping Serum	Each day of use
- Enzim	Tiap hari penggunaan	- Enzymes	Each day of use
- Lektin	Tiap hari penggunaan	- Lectins	Each day of use
- Perekasi Serologi sifilis	Tiap hari penggunaan	- Syphilis serology Reagents	Each run
- HIV	Tiap kali digunakan	- HIV	Each run
- Perekasi Uji Hepatitis	Tiap kali digunakan	- Hepatitis test reagents	Each run
112. Hendaklah tersedia dokumentasi yang membuktikan bahwa perekasi memenuhi persyaratan dan pengawasan mutu yang sesuai.		112. There should be documentation demonstrating that reagents conform to requirements and appropriate quality control.	
113. Larutan yang digunakan dalam pembuatan produk ex-vivo hendaklah diberi label sebagai "steril" dan "untuk penggunaan terapeutik". Apabila larutan tidak diberi label yang sesuai, hendaklah ada catatan yang membuktikan bahwa larutan yang digunakan telah disterilisasi oleh laboratorium yang diakreditasi.		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.	

Spesifikasi Produk

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

Specifications of Products

114. All requirements should conform to Chapter 10 Documentation.

INSPEKSI DIRI

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

SELF INSPECTION

115. All requirements should conform to Chapter 8 Self Inspection, Quality Audit and Supplier's Audit & Approval.

PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN KEMBALI PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN

116. Semua persyaratan lain hendaklah memenuhi Bab 9 Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk serta Bab 6 Produksi, Butir 6.171 - 6.174 .

HANDLING OF PRODUCT COMPLAINT, PRODUCT RECALL AND RETURNED PRODUCTS

116. All requirements should conform to Chapter 9 Handling of Product Complaints and Product Recall, and Chapter 6 Production, Sections 6.171 – 6.174.

DOKUMENTASI

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

Prosedur Tetap

118. Prosedur tetap tertulis hendaklah dibuat dan mencakup seluruh langkah yang harus dipatuhi dalam pengolahan, penyimpanan dan distribusi produk darah. Prosedur ini hendaklah tersedia bagi personil untuk digunakan di area tempat prosedur itu dilaksanakan, kecuali hal ini tidak dapat dilaksanakan.
119. Prosedur tetap tertulis hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada, uraian berikut ini, di mana berlaku:
- Seluruh pengujian dan pengujian ulang yang dilakukan pada komponen darah selama pengolahan, termasuk pengujian penyakit infeksi;
 - Suhu penyimpanan dan metode pengendalian suhu penyimpanan untuk semua produk darah dan pereaksi;
 - Masa edar/simpan yang ditentukan bagi semua produk jadi;
 - Kriteria penentuan apakah produk darah yang dikembalikan sesuai untuk dikirim kembali;
 - Prosedur yang digunakan untuk menghubungkan produk darah dengan komponen darah yang berkaitan;
 - Prosedur pengawasan mutu untuk suplai dan pereaksi yang digunakan dalam pengujian komponen darah dan produk darah;
 - Jadwal dan prosedur untuk merawat dan memvalidasi peralatan;
 - Prosedur pemberian label, termasuk penjagaan untuk menghindarkan (kecampurbauran label);
 - Semua catatan berkaitan dengan

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:
- All tests and repeat tests performed on blood components during processing, including testing for infection diseases;
 - Storage temperature and methods of controlling storage temperature for all blood products and reagents;
 - Shelf-life assigned for all final products;
 - Criteria for determining whether returned blood product is suitable for re-issue;
 - Procedures used for relating blood product to blood component involved;
 - Quality control procedures for supplies and reagents employed in blood component and blood product testing;
 - Schedules and procedures for equipment maintenance and validation;
 - Labelling procedures, including safeguards to avoid labelling mix-up;
 - All records pertinent to the lot or

- lot atau unit disimpan dalam menjalankan peraturan ini hendaklah dikaji sebelum pelulusan atau distribusi suatu lot atau unit produk jadi;
- j) Pengkajian atau bagian dari pengkajian dapat dilakukan pada periode yang sesuai selama atau setelah pengolahan produk darah, pengujian kompatibilitas dan penyimpanan; dan
 - k) Hendaklah dilakukan penyelidikan yang menyeluruh dan didokumentasikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut terhadap ketidaksesuaian/diskrepansi atau kegagalan suatu lot atau unit untuk memenuhi spesifikasi.

Catatan

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

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.

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. Processing records should include :
 - a) Blood product processing, including results and interpretation of all tests and retests; and

- pengujian ulang; dan
- b) pemberian label, termasuk paraf personil yang bertanggung jawab.
124. Catatan penyimpanan dan distribusi hendaklah meliputi:
- masing-masing distribusi dan disposisi produk darah;
 - pemeriksaan visual produk darah selama penyimpanan dan saat sebelum distribusi;
 - suhu penyimpanan, termasuk lembar pencatat suhu yang dipasang; dan
 - penyerahan, termasuk catatan penjagaan suhu yang benar.
125. Catatan pengujian kompatibilitas hendaklah mencakup:
- hasil pengujian kompatibilitas, termasuk *cross-matching*, pengujian sampel pasien, *screening* antibodi dan identifikasi; dan
 - hasil pengujian penegasan (*confirmatory testing*).
126. Catatan pengawasan mutu hendaklah meliputi:
- kalibrasi dan kualifikasi peralatan;
 - pemeriksaan kinerja peralatan dan pereaksi;
 - pemeriksaan berkala terhadap teknik sterilisasi;
 - pengujian berkala terhadap kapasitas wadah pengiriman untuk menjaga suhu yang benar selama transit; dan
 - hasil pengujian kehandalan.
127. Laporan dan keluhan mengenai reaksi penggunaan produk, termasuk catatan penyelidikan dan tindak lanjut hendaklah disimpan.
128. Catatan umum hendaklah mencakup:
- sterilisasi suplai dan pereaksi yang disiapkan dalam fasilitas, termasuk tanggal, interval waktu, suhu dan caranya;
 - personil yang bertanggung jawab;
 - kekeliruan dan kecelakaan;
- b) Labelling, including initials of person(s) responsible.
124. Storage and distribution records should include:
- Distribution and disposition, as appropriate, of blood products;
 - Visual inspection of blood products during storage and immediately before distribution;
 - Storage temperature, including installed temperature recorder charts; and
 - Reissue, including records of proper temperature maintenance.
125. Compatibility test records should include:
- Results of compatibility tests, including cross-matching, testing of patient samples, antibody screening and identification; and
 - Results of confirmatory testing.
126. Quality control records should include:
- Calibration and qualification of equipment;
 - Performance checks of equipment and reagents;
 - Periodic check on sterile technique;
 - Periodic tests of capacity of shipping containers to maintain proper temperature in transit; and
 - Proficiency test results.
127. Administration reaction report and complaints, including record of investigations and follow-up.
128. General records should include:
- sterilization of supplies and reagents prepared within the facility, including date, time interval, temperature and mode;
 - responsible personnel;
 - errors and accidents;

- d) catatan perawatan peralatan dan pabrik secara umum;
- e) bahan/alat bantu dan pereaksi, termasuk nama pembuat atau pemasok, nomor lot tanggal daluwarsa dan tanggal penerimaan; dan
- f) disposisi bahan/alat bantu dan pereaksi yang ditolak, yang digunakan dalam pengolahan serta pengujian kompatibilitas komponen darah dan produk darah.
129. Catatan mengenai produk darah hendaklah disimpan selama waktu tertentu yang melewati tanggal daluwarsa untuk memungkinkan pelaporan segala reaksi klinis yang tidak diinginkan. Masa penyimpanan hendaklah tidak kurang dari 5 tahun dihitung setelah catatan pengolahan bets dilengkapi atau 6 bulan setelah tanggal daluwarsa produk individual; tanggal terakhir adalah yang diberlakukan.
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.

Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan

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

Catatan Reaksi Merugikan

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

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 products processing. A thorough investigation of each reported adverse reaction should be made. A written report of the investigation of adverse

penyelidikan terhadap reaksi merugikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut, hendaklah disiapkan dan disimpan sebagai bagian dari catatan lot atau unit produk darah. Apabila ditetapkan bahwa produk adalah penyebab reaksi pemakaian, salinan dari seluruh pelaporan tertulis hendaklah diteruskan kepada dan disimpan oleh industri.

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

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, the National Agency of Drug and Food Control (NADFC) should be notified by telephone or telefax as soon as possible; a written report of the investigation should be submitted to the NADFC within 7 days after the fatality, by the administration institution.

ANEKS 6

PEMBUATAN OBAT INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS

PRINSIP

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

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

Pembuatan obat investigasi lebih kompleks dibandingkan dengan produk yang beredar karena kekurangan prosedur tetap yang rutin, variasi desain uji klinis, desain pengemasan selanjutnya, dan sering kali kebutuhan untuk pengacakan dan ketersamaran (*blinding*), serta risiko pencemaran silang dan kecampurbauran. Di samping itu, kemungkinan kurang pengetahuan mengenai potensi dan toksisitas obat serta validasi proses yang tidak lengkap, atau, penggunaan produk beredar yang sudah dikemas ulang atau dimodifikasi dengan cara tertentu dapat menambah kompleksitas pembuatan obat

ANNEX 6

MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS FOR CLINICAL TRIALS

PRINCIPLE

Investigational products or medicinal products intended for use in clinical trials should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of GMP for medicinal products. The general chapters of the GMP Guidelines apply to investigational medicinal products, unless otherwise stated. Procedures need to be flexible 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 products used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational medicinal products are adequately documented and justified.

The production 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.

investigasi .

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

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

MANAJEMEN MUTU

1. Sistem mutu yang didesain, dibuat dan diverifikasi oleh industri farmasi atau importir, hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis dan diberikan kepada sponsor, dengan mempertimbangkan prinsip dan pedoman CPOB yang berkaitan dengan obat investigasi .
2. Beberapa proses pembuatan obat investigasi yang tidak memiliki izin edar mungkin tidak divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk obat yang mendapat izin edar.
3. Spesifikasi dan prosedur pembuatan produk dapat diubah selama pengembangan produk tetapi pengawasan penuh dan ketertelusuran terhadap perubahan hendaklah dipertahankan.

PERSONALIA

4. Hendaklah personil penanggung jawab produksi dan pengawasan mutu terpisah, walaupun jumlah personil yang terlibat mungkin hanya sedikit. Semua kegiatan produksi hendaklah di bawah pengawasan personil penanggung jawab yang ditunjuk. Personil yang bertanggung jawab untuk meluluskan obat investigasi hendaklah sudah mengikuti pelatihan

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.

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. Some of the production processes of investigational medicinal products which have no marketing authorization may not be validated to the extent necessary for a routine production. For sterile products, the validation of sterilizing processes should be of the same standard as for products authorized for marketing.
3. The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained.

PERSONNEL

4. Although it is likely that the number of staff involved will be small, there should be separate people responsible for production and quality control. All production operations should be carried out under control of a clearly identified responsible person. The person responsible for release of investigational medicinal products should be

yang sesuai mengenai sistem mutu, CPOB dan peraturan pemerintah yang spesifik untuk jenis produk ini, dan memiliki pengetahuan luas mengenai proses pengembangan kefarmasian dan uji klinis. Personil tersebut harus independen dari personil penanggung jawab produksi.

appropriately trained in quality systems, GMP and regulatory requirements specific to these types of products and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. He or she must be independent of the person responsible for production.

BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN

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

DOKUMENTASI

Spesifikasi dan Instruksi

8. Spesifikasi (bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk

PREMISES AND EQUIPMENT

5. During manufacture of investigational medicinal products, it may be that different products are handled in the same premises and at the same time, and this reinforces the need to minimize all risks of contamination, including cross-contamination and product mix-up, by using appropriate procedures.
6. For the production of the particular products (see Chapter 3 Premises, Section 3.10) campaign working may be acceptable in place of dedicated and self-contained facilities. Because the toxicity of the materials may not be fully known, cleaning is of particular importance; account should be taken of the solubility of the product and of excipients in various cleaning solvents.
7. 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. Filling and sealing is often a hand operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to environmental monitoring.

DOCUMENTATION

Specifications and Instructions

8. Specifications (for starting materials, primary packaging materials,

ruahan dan produk jadi), prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk hendaklah komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Dokumen tersebut hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan dimutakhirkan sesuai kebutuhan. Tiap versi baru hendaklah memerhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, peraturan dan persyaratan farmakope, serta hendaklah memudahkan ketertelusuran dokumen sebelumnya. Tiap perubahan hendaklah dilakukan sesuai prosedur tertulis, dengan memerhatikan implikasi terhadap mutu produk seperti stabilitas dan bioekivalensi.

9. Prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk mungkin tidak perlu dibuat, tetapi untuk tiap kegiatan pembuatan atau pasokan bahan hendaklah dibuat instruksi dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin.
10. Rasional perubahan hendaklah dicatat dan konsekuensi perubahan mutu produk dan uji klinis yang sedang berjalan hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan.
11. Catatan bets hendaklah disimpan minimal 5 (lima) tahun sesudah uji klinis selesai atau minimal 5 (lima) tahun sesudah pemberhentian uji klinis secara resmi atau sesuai peraturan yang berlaku.
9. It may not be necessary to produce master processing procedures and master packaging procedures, but for every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture.
10. 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.
11. Batch manufacturing records should be retained for at least 5 years after completion of the clinical trial or at least 5 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

Order

12. Order dilakukan oleh atau atas nama sponsor kepada industri farmasi. Order tersebut hendaklah mencantumkan permintaan pengolahan dan/atau pengemasan suatu jumlah unit tertentu serta pengirimannya. Order hendaklah tertulis (walaupun dapat dikirimkan secara elektronis) dan cukup teliti untuk menghindarkan makna ganda. Order
12. 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 authorized and refer to the Product

Order

hendaklah diotorisasi secara resmi dan merujuk kepada Dokumen Spesifikasi Produk dan protokol uji klinis yang relevan sesuai kebutuhan.

Dokumen Spesifikasi Produk

13. Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk dan memastikan penelusuran yang tepat terhadap versi terdahulu. Dokumen hendaklah mencakup atau merujuk kepada spesifikasi dan metode analisis untuk bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi; metode pembuatan; pengujian dan metode selama-proses; kopi label yang disetujui; pelulusan bets; protokol uji klinis yang relevan dan kode pengacakan, sebagaimana mestinya; kesepakatan teknis yang relevan dengan pemberi kontrak, sebagaimana mestinya; data stabilitas; kondisi penyimpanan dan pengiriman. Tetapi semua dokumen tersebut di atas tidak dimaksudkan sebagai dokumen yang eksklusif atau yang sudah lengkap. Isi dokumen akan bervariasi tergantung dari produk dan tahap pengembangannya.

Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk

14. Tiap kegiatan pembuatan atau pasokan hendaklah mempunyai prosedur dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Untuk kegiatan yang tidak dilakukan berulang-ulang, tidak perlu membuat prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin yang sudah mendapat izin edar. Tiap perubahan hendaklah diotorisasi oleh personil yang bertanggung jawab dan didokumentasikan dengan baik.

15. Informasi yang tertera pada Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah digunakan untuk menyusun instruksi tertulis yang rinci pada proses pengolahan, pengemasan, pengujian pengawasan

Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

Product Specification File

13. The Product Specification File should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product; manufacturing methods; in-process testing and methods; approved label copy; batch release; relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate; relevant technical agreements with contract givers, as appropriate; stability data; storage and shipment conditions. But these items are not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development.

Master Processing Procedures and Master Packaging Procedures

14. 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 processing procedures and master packaging procedures. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing authorization is granted. Any changes should be authorized by a responsible person and be clearly recorded.

15. 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.

- mutu, kondisi penyimpanan dan pengiriman produk.
16. Prosedur pengemasan dilakukan berdasarkan order. Berbeda dengan proses produksi obat berskala besar yang sudah mendapat izin edar, bets obat investigasi dapat dibagi ke dalam kemasan bets berbeda dan dikemas dalam beberapa kegiatan selama jangka waktu tertentu.
17. Obat investigasi harus dikemas tersendiri untuk masing-masing subyek yang dilibatkan dalam uji klinis. Jumlah unit obat yang akan dikemas hendaklah ditentukan sebelum proses pengemasan dimulai. Hendaklah juga mempertimbangkan jumlah sampel untuk pengujian mutu dan sampel pertinggal. Rekonsiliasi hendaklah dilakukan pada akhir proses pengemasan dan pelabelan.
16. Packaging procedures are based on the order. Contrary to what happens with large-scale manufacturing of licensed medicinal products, batches of investigational medicinal products may be subdivided into different packaging batches and packaged in several operations over a period of time.
17. Investigational medicinal products must be packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to package should be specified prior to the start of the packaging operations, considering also the number of units necessary for carrying out quality controls and the number of samples to be kept. A reconciliation should take place at the end of the packaging and labelling process.

Catatan Bets

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

PRODUKSI

Bahan awal

19. Mutu bahan awal dapat memengaruhi konsistensi produksi, oleh karena itu sifat fisik dan kimiawi bahan awal hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dalam spesifikasi dan dikendalikan. Spesifikasi bahan awal aktif hendaklah dibuat komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Spesifikasi baik bahan awal aktif maupun bahan awal nonaktif (eksipien) hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan bila

Batch Records

18. 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.

PRODUCTION

Starting Materials

19. The consistency of production may be influenced by quality of the starting materials. Their physical and chemical properties should therefore be defined, documented in their specifications and controlled. Specifications for active starting materials should be as comprehensive as possible, given the current state of knowledge. Specifications for both active and non-active starting materials (excipients) should be periodically re-assessed during

perlu dimutakhirkan.

20. Informasi rinci tentang mutu bahan aktif dan bahan pembantu hendaklah tersedia untuk mengetahui dan, bila perlu, untuk melakukan variasi dalam produksi.

Bahan Pengemas

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

Kegiatan Pembuatan

22. Selama pengembangan parameter kritis hendaklah diidentifikasi dan pengawasan selama-proses diutamakan untuk mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan selama-proses sementara disimpulkan dari pengalaman, termasuk yang diperoleh dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personil kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan hendaklah dapat dipertanggungjawabkan berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.

23. Proses produksi untuk obat investigasi tidak diharapkan untuk divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin, tetapi bangunan, fasilitas dan peralatan perlu divalidasi. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk produk yang mendapat izin edar. Bila dipersyaratkan, inaktivasi atau pemusnahan virus dan impuritas (*impurity*) yang berasal dari makhluk hidup hendaklah dilakukan, untuk menjamin keamanan produk bioteknologi, dengan mengacu pada prinsip ilmiah dan teknik yang ditetapkan pada pedoman yang berlaku.

development and updated as necessary.

20. Detailed information on the quality of active and non-active starting materials should be available in order to recognise and, as necessary, allow for variation of the production.

Packaging Materials

21. Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional un-blinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.

Manufacturing Operations

22. During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the 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.

23. 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 validated. For sterile products, the validation of sterilizing processes should be of the same standard as for products authorized 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.

24. Pada validasi proses aseptis dapat terjadi masalah, bila ukuran batch kecil; dalam hal ini, jumlah unit yang diisi mungkin merupakan jumlah maksimum yang diisi dalam produksi. Bila memungkinkan, dan juga konsisten dengan proses simulasi, jumlah unit yang lebih besar hendaklah diisi media untuk mendapatkan hasil dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual atau semiautomatis sering kali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian yang lebih, diperlukan untuk pelatihan operator dan memvalidasi teknik aseptik dari tiap operator.
25. Bilamana harus dilakukan, maka upaya inaktivasi atau pemusnahan virus dan/atau impuritas yang berasal dari makhluk hidup hendaklah tidak boleh kurang dari produk yang sudah mendapat izin edar.
26. Prosedur pembersihan hendaklah sangat ketat dan didesain mengingat pengetahuan yang tidak lengkap tentang toksitas dari obat investigasi. Bila proses seperti pencampuran belum divalidasi, pengujian tambahan mungkin diperlukan.
24. 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.
25. Where applicable virus inactivation/removal and/or other impurities of biological origin should be no less than for products authorized for marketing.
26. Cleaning procedures should be very stringent and designed in the light of the incomplete knowledge of the toxicity of the investigational product. Where processes such as mixing have not been validated, additional quality control testing may be necessary.

Prinsip Produk Pembanding

27. Pada studi di mana obat investigasi dibandingkan dengan produk yang beredar, hendaklah diberikan perhatian untuk menjamin integritas dan mutu dari produk pembanding (bentuk sediaan akhir, bahan pengemas, kondisi penyimpanan, dll). Bila dilakukan perubahan yang signifikan terhadap produk, hendaklah tersedia data [misal data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati (*bioavailability*)] untuk membuktikan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah karakteristik mutu produk asal secara signifikan.
28. Tanggal daluwarsa yang tercantum pada kemasan asli telah ditetapkan untuk produk obat dengan kemasan tertentu, dan mungkin tidak dapat diberlakukan
27. In studies whereby an investigational medicinal product is compared with a marketed product, attention should be paid to ensure the integrity and quality of the comparator product (final dosage form, packaging materials, storage conditions, etc.). If significant changes are to be made to the product, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to prove that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.
28. Because the expiry date stated on the original package has been determined for the medicinal products in that particular package and may not be applicable to the

untuk produk yang dikemas ulang dalam wadah yang berbeda. Adalah tanggung jawab sponsor untuk memerhatikan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan produk yang dikemas ulang, dalam penetapan tanggal daluwarsa yang akan dicantumkan pada label kemasan ulang. Tanggal tersebut tidak boleh lebih lama dari tanggal daluwarsa yang tercantum pada kemasan asli.

29. Jika data stabilitas tidak ada atau bila studi stabilitas tidak dilakukan selama uji klinis, tanggal daluwarsa hendaklah tidak melampaui 25% dari sisa waktu antara tanggal pengemasan ulang dan tanggal daluwarsa pada wadah kemasan asli atau 6 bulan dari tanggal pengemasan ulang obat tersebut, mana pun yang lebih awal.

Kegiatan Ketersamaran (*Blinding*)

30. Bila produk disamarkan (*blinded*), hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjamin bahwa ketersamaran (*blind*) terlaksana dan dipertahankan untuk memungkinkan identifikasi produk tersamar (*blinded*) jika diperlukan, termasuk nomor bets produk sebelum kegiatan ketersamaran (*blinding*) dilakukan. Identifikasi cepat produk hendaklah tetap dilakukan dalam keadaan darurat.
31. Sampel dari obat investigasi yang disamarkan (*blinded*) hendaklah disimpan.

Pengacakan Kode

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

product where it has been repackaged in a different container, it is the responsibility of the sponsor, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, to determine a suitable use-by date to be placed on the label. Such date is not later than the expiry date of the original package.

29. In the absence of stability data or if stability is not followed during the clinical trial such date should not exceed 25% of the remaining time between the date of repackaging and the expiry date on the original manufacturer's bulk container or a six month period from the date the medicinal products is repackaged, whichever is earlier.

Blinding Operations

30. 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.
31. Samples of blinded investigational medicinal products should be retained.

Randomisation Code

32. 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

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

Pelabelan

36. Informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label, kecuali ketiadaan informasi tersebut dapat dipertanggungjawabkan, misalnya, penggunaan sistem pengacakkan elektronis terpusat:
 - a) Nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti [kontak utama untuk mendapatkan informasi produk, uji klinis dan apabila terjadi pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat];
 - b) bentuk sediaan, cara pemberian, jumlah unit dosis, dan dalam hal uji klinis terbuka diperlukan nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;

Packaging

33. 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.
34. 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 mislabelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.
35. The packaging must ensure that the investigational medicinal products remain in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible and recorded.

Labelling

36. 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 strength/potency;

- c) nomor bets dan/atau kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d) kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;
 - e) nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan;
 - f) nama peneliti (bila tidak disebutkan pada butir a) atau d));
 - g) petunjuk penggunaan (referen dapat dilihat pada brosur atau dokumen lain untuk subyek uji atau orang yang diberikan obat);
 - h) “hanya untuk uji klinis” atau kalimat lain yang berarti sama
 - i) kondisi penyimpanan;
 - j) periode penggunaan (masa pakai, tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan hindari pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
 - k) “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut digunakan untuk uji klinis dan tidak dibawa pulang oleh subyek uji.
37. Alamat dan nomor telepon kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinis dan untuk pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat tidak perlu dicantumkan pada label apabila subyek uji sudah diberikan brosur atau kartu yang merinci hal tersebut dan telah diinstruksikan untuk selalu menyimpannya.
38. Simbol atau pictogram dapat dicantumkan pada kemasan luar untuk menjelaskan informasi tertentu yang disebut di atas dan permintaan untuk “kembalikan kemasan kosong dan produk yang tidak digunakan”. Informasi tambahan, misal, tiap peringatan dan instruksi penanganan, bila berlaku, dapat ditampilkan sesuai order. Kopi tiap jenis label hendaklah disimpan dalam catatan bets.
39. Keterangan tertentu hendaklah ditulis dalam bahasa resmi negara di mana obat
- 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 code 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 explanatory document intended for the trial subject or person 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.
37. The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency un-blinding 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.
38. The outer packaging may include symbols or pictograms to clarify certain information, mentioned above and the request “return empty packaging and unused products”. Additional information for example any warnings and handling instructions, where applicable may be displayed according to the order. A copy of each type of label should be kept in the batch record.
39. Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the

investigasi akan digunakan. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37 hendaklah tercantum pada wadah langsung dan pada kemasan luar (kecuali untuk wadah langsung dalam kasus yang diuraikan di Butir 41 dan 42). Bahasa lain dapat dicantumkan.

40. Bila produk akan diberikan kepada subyek uji atau pengobatan dari wadah langsung yang diberikan bersama dengan kemasan luar, dan pada kemasan luar tertera keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37, informasi berikut di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label pada wadah langsung (atau alat bertutup lain yang berisi wadah langsung):
 - 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 klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
 - e) nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
41. Bila wadah langsung berupa kemasan blister atau unit kecil seperti ampul di mana keterangan yang diperlukan seperti yang dijelaskan pada Butir 36 tidak bisa dicantumkan, kemasan luar hendaklah diberi label yang mencantumkan keterangan tersebut. Label pada wadah langsung hendaklah mencantumkan :
 - a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
 - b) cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan

investigational medicinal products is to be used. The particulars listed above in Section 37 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Sections 41 and 42). Other languages may be included.

40. When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within an immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in Section 37, the following information shall be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container):
 - 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;
 - e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.
41. If the immediate container takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in Section 36 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/potency;

- kekuatan/potensi;
- c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d) kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
 - e) nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
42. Untuk uji klinis dengan karakteristik tertentu keterangan berikut hendaklah ditambahkan pada wadah asli tetapi tidak menutupi label asli:
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti; dan
 - b) kode referen uji klinis untuk identifikasi tempat uji, peneliti dan subyek uji.
43. Bila diperlukan untuk mengubah masa pakai, label tambahan hendaklah dicantumkan pada obat investigasi. Label tambahan ini hendaklah mencantumkan masa pakai baru dan nomor bets ditulis kembali. Untuk alasan pengendalian mutu, masa pakai tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal masa pakai lama tapi tidak menutupi nomor bets asli. Kegiatan ini hendaklah dilakukan di sarana yang tepat yang mendapatkan izin Badan POM. Namun, apabila dibenarkan, hal tersebut dapat dilakukan di tempat investigasi oleh atau di bawah pengawasan apoteker di tempat uji klinis, atau sarjana kesehatan lain sesuai peraturan Badan POM. Bila tidak memungkinkan, hal tersebut dapat dilakukan oleh pemantau uji klinis yang sudah mendapatkan pelatihan yang sesuai. Proses ini hendaklah dilakukan berdasarkan prinsip CPOB, prosedur tetap spesifik dan sesuai kontrak, dan hendaklah diperiksa oleh personil kedua. Penambahan label hendaklah didokumentasikan dengan benar pada dokumentasi uji klinis dan catatan bets.
- 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.
42. For clinical trials with certain characteristics the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling:
- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; and
 - b) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject.
43. If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational medicinal products. 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 appropriate site authorized by NADFC. 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 NADFC 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 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

44. Karena proses produksi ini tidak dapat standarisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian adalah hal penting untuk menjamin tiap batch memenuhi spesifikasi.
45. Pengawasan Mutu hendaklah dilakukan menurut Dokumen Spesifikasi Produk dan sesuai informasi yang ditentukan.
46. Pengawasan mutu hendaklah difokuskan pada pemenuhan spesifikasi yang mencakup efikasi obat, yaitu :
 - a) akurasi dosis terapeutik atau satuan: homogenitas, keseragaman kandungan;
 - b) pelepasan zat aktif: kelarutan, waktu disolusi, dll; dan
 - c) perkiraan stabilitas, bila diperlukan pada kondisi dipercepat dan stres, penentuan kondisi penyimpanan sementara dan masa pakai produk.
47. Bila diperlukan, Pengawasan Mutu hendaklah juga memverifikasi kesamaan pemerian, bau dan rasa dari produk ketersamaran (*blinded*).
48. Sampel dari tiap batch obat investigasi, termasuk produk ketersamaran (*blinded*) hendaklah disimpan selama periode yang ditentukan.
49. Hendaklah dipertimbangkan untuk menyimpan sampel pertinggal dari tiap proses pengemasan yang berlangsung atau dalam tahap uji sampai laporan uji klinis sudah dibuat, untuk mengonfirmasi identitas produk apabila terjadi hasil uji yang tidak konsisten dan menjadi bagian dari investigasi terhadap hasil uji tersebut.

PELULUSAN BETS

50. Pelulusan obat investigasi hendaklah tidak dilakukan sampai personil yang berwenang menyatakan bahwa seluruh

QUALITY CONTROL

44. As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets its specification.
45. Quality Control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the required information.
46. Quality Control should especially pay attention to the compliance with specifications which bear on the efficacy of medicinal products, namely:
 - a) accuracy of the therapeutic or unitary dose: homogeneity, content uniformity;
 - b) release of active substances: solubility, dissolution time, etc; and
 - c) estimation of stability, if necessary in accelerated and stress conditions, determination of the preliminary storage conditions and shelf-life of the product.
47. When necessary, Quality Control should also verify the similarity in appearance, smell and taste of "blinded" medicinal products.
48. Samples of each batch of investigational medicinal products, including blinded product should be retained for the required periods.
49. Consideration should be given to retaining samples from each packaging run/trial period 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.

RELEASE OF BATCHES

50. Release of investigational medicinal products should not occur until after the Authorized Person has certified that the

persyaratan telah dipenuhi. Personil yang berwenang hendaklah memerhatikan unsur yang dijelaskan pada Butir 52.

51. Penilaian tiap bets untuk sertifikasi sebelum pelulusan hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
 - a) catatan bets, termasuk laporan pengawasan, laporan uji selama-proses dan laporan pelulusan yang membuktikan pemenuhan terhadap Dokumen Spesifikasi Produk, order, protokol dan kode pengacakkan. Catatan tersebut hendaklah mencakup seluruh penyimpangan atau perubahan yang direncanakan, dan tiap pemeriksaan tambahan beikutnya atau uji lanjutan hendaklah dilengkapi dan disahkan oleh personil yang berwenang sesuai sistem mutu yang berlaku;
 - b) kondisi produksi;
 - c) status validasi dari fasilitas, proses dan metode;
 - d) pengujian produk jadi dan pemeriksaan kemasan akhir;
 - e) bila relevan, hasil dari semua analisis atau uji yang dilakukan setelah barang diimpor;
 - f) laporan stabilitas;
 - g) sumber dan verifikasi kondisi penyimpanan dan pengangkutan;
 - h) laporan audit tentang sistem mutu industri farmasi;
 - i) dokumen yang menyatakan bahwa industri farmasi tersebut sudah mendapatkan izin untuk membuat obat investigasi atau pembanding untuk ekspor oleh badan otoritas berwenang di negara pengekspor;
 - j) bila relevan, persyaratan izin edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB; dan
 - k) faktor lain yang menurut personil yang berwenang berhubungan dengan mutu bets.
52. Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, pembuat produk, dan status izin edar produk (dengan atau tanpa izin edar di

relevant requirements have been met. The Authorized Person should take into account the elements listed in Section 52 as appropriate.

51. Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:
 - a) batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorized to do so according to the quality system;
 - b) production conditions;
 - c) the validation status of facilities, processes and methods;
 - d) finished product testing and examination of finished packs;
 - e) where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation;
 - f) stability reports;
 - g) the source and verification of conditions of storage and shipment;
 - h) audit reports concerning the quality system of the manufacturer;
 - i) documents certifying that the manufacturer is authorized to manufacture investigational medicinal products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export;
 - j) where relevant, regulatory requirements for marketing authorization, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; and
 - k) all other factors of which the authorized person is aware that are relevant to the quality of the batch.
52. 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

- negara ketiga) serta tahap pengembangan produk tersebut.
53. Sponsor hendaklah menjamin bahwa dalam pelulusan batch personil yang berwenang memerhatikan unsur tersebut di atas konsisten dengan persyaratan.
54. Bila obat investigasi dibuat atau dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan personil berwenang yang berbeda, persyaratan pembuatan hendaklah diikuti sebagaimana mestinya.
55. Bila diperbolehkan berdasarkan peraturan setempat yang berlaku, pengemasan atau pelabelan dilakukan di tempat investigasi, atau di bawah pengawasan apoteker uji klinis, atau sarjana kesehatan lain yang sesuai dengan peraturan yang berlaku, personil yang berwenang tidak perlu mengesahkan aktivitas pengemasan atau pelabelan tersebut. Namun demikian sponsor bertanggung jawab menjamin bahwa semua aktivitas dilakukan dan didokumentasikan dengan memadai menurut prinsip CPOB dan hendaklah meminta saran mengenai hal di atas dari personil yang berwenang.
- without a marketing authorization, in a third country) and its phase of development.
53. The sponsor should ensure that the elements taken into account by the authorized person when certifying the batch are consistent with the required information.
54. Where investigational medicinal products are manufactured or packaged at different sites under the supervision of different authorized persons, requirements should be followed as applicable.
55. 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 authorized person 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 authorized person in this regard.

PENGIRIMAN

56. Pengiriman obat investigasi hendaklah dilakukan menurut instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.
57. Obat investigasi dikirim kepada peneliti hanya setelah melewati 2 (dua) tahap prosedur pelulusan: pelulusan produk oleh personil yang berwenang (*technical green light*) dan otorisasi penggunaan obat, yang diberikan oleh sponsor (*regulatory green light*). Kedua pelulusan tersebut hendaklah dicatat dan disimpan.
58. Prosedur penghilangan kode hendaklah tersedia untuk personil yang ditunjuk

SHIPPING

56. Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.
57. Investigational medicinal products are sent to an investigator only after a two step release procedure: the release of the product after authorized person ('technical green light') and the authorization to use the product, given by the sponsor ('regulatory green light'). Both releases should be recorded and retained.
58. De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible

sebelum obat investigasi dikirim ke tempat investigasi.

59. Pengemasan harus menjamin bahwa obat tetap dalam kondisi baik selama pengiriman dan penyimpanan di tujuan antara. Kemasan luar yang terbuka atau rusak selama pengiriman hendaklah ditandai dan ditangani.
60. Pihak sponsor hendaklah menjamin bahwa pengiriman akan diterima di tempat tujuan dalam kondisi yang dipersyaratkan dan diketahui oleh penerima yang berhak.
61. Inventaris rinci pengiriman yang dibuat oleh pabrik pembuat atau importir hendaklah disimpan. Catatan inventaris hendaklah mencantumkan identitas penerima produk tersebut.
62. Pemindahan obat investigasi dari satu tempat uji ke tempat uji lain merupakan suatu pengecualian. Pemindahan tersebut hendaklah diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali pabrik pembuat, misal melalui laporan pemantauan uji (*trial*) dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji asal hendaklah dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pemindahan dan hendaklah diminta saran dari personil yang berwenang. Produk hendaklah dikembalikan ke pabrik pembuat atau pabrik lain yang berhak untuk dilabel ulang dan, jika perlu, disertifikasi oleh personil yang berwenang. Catatan hendaklah disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusurannya.

KELUHAN

63. Kesimpulan dari tiap investigasi yang dilaksanakan berkaitan dengan keluhan yang mungkin timbul dari masalah mutu produk hendaklah didiskusikan antara pabrik pembuat atau importir dan sponsor (jika berbeda). Dalam hal ini hendaklah melibatkan personil yang berwenang dan

personnel before investigational medicinal products are shipped to the investigator site.

59. The packaging must ensure that the medicinal products remain in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible and taken care of.
60. The sponsor should ensure that the shipment is to be received in the required conditions and acknowledged by the right addressee.
61. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should particularly mention the addressees' identification.
62. 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 authorized person should be sought. The product should be returned to the manufacturer or another authorized manufacturer for re-labelling and, if necessary, certification by the authorized person. Records should be retained and full traceability ensured.

COMPLAINTS

63. 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 authorized person and those responsible

mereka yang bertanggung jawab terhadap uji klinis yang bersangkutan untuk menilai semua dampak potensial terhadap uji klinis, pengembangan produk dan subyek uji.

PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN

Penarikan

64. Prosedur untuk menarik kembali obat investigasi dan dokumentasinya (misal: untuk penarikan produk cacat, kembalian setelah uji klinis selesai, kembalian produk kadaluwarsa) hendaklah disetujui oleh sponsor, bekerja sama dengan pihak pabrik atau importir jika berbeda. Peneliti dan pemantau hendaklah memahami kewajiban mereka sesuai yang tercantum dalam prosedur penarikan kembali.
65. Sponsor hendaklah memastikan bahwa pemasok pemberbanding atau produk lain yang digunakan dalam uji klinis memiliki sistem untuk mengomunikasikan kepada sponsor untuk menarik kembali produk yang dipasok.

Pengembalian

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

PEMUSNAHAN

68. Sponsor bertanggung jawab terhadap pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan dan/atau dikembalikan. Obat investigasi hendaklah tidak dimusnahkan sebelum menerima persetujuan tertulis dari sponsor.

for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.

RECALLS AND RETURNS

Recalls

64. Procedures for retrieving investigational medicinal products and documenting this retrieval (e.g. for defective products recall, returns after trial completion, expired product return) 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.
65. 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.

Returns

66. Investigational medicinal products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures and approved by the authorized person.
67. 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.

DESTRUCTION

68. 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 authorization by the sponsor.

69. Penerimaan, penggunaan dan pemulihan jumlah obat investigasi hendaklah dicatat, direkonsiliasi dan diverifikasi oleh atau atas nama sponsor untuk tiap tempat uji dan tiap periode uji. Pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan lagi hendaklah dilakukan di tiap tempat uji atau periode uji hanya setelah semua penyimpangan diinvestigasi dan dijelaskan secara memuaskan dan hasil rekonsiliasi diterima. Catatan kegiatan pemusnahan hendaklah dibuat sedemikian rupa sehingga semua tahap kegiatan dapat dipertanggungjawabkan. Catatan tersebut hendaklah disimpan oleh sponsor.
70. Hendaklah diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan obat investigasi. Dokumen tersebut hendaklah mengidentifikasi dengan jelas atau memudahkan ketertelurusan bets dan/atau nomor subyek uji yang terlibat dan jumlah produk sebenarnya yang dimusnahkan.
69. 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.
70. 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 subject numbers involved and the actual quantities destroyed.

ANEKS 7

SISTEM KOMPUTERISASI

PRINSIP

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

PERSONALIA

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

VALIDASI

2. Cakupan validasi tergantung pada sejumlah faktor termasuk sistem yang akan digunakan, apakah prospektif atau retrospektif dan kemungkinan ada unsur baru yang digabungkan. Validasi hendaklah dipertimbangkan sebagai bagian dari seluruh siklus sistem komputer. Siklus tersebut mencakup tahap perencanaan, spesifikasi, pembuatan program, pengujian, "commissioning", dokumentasi,

ANNEX 7

COMPUTERISED SYSTEMS

PRINCIPLE

The introduction of computerised systems into systems of manufacturing, including storage, distribution and quality control does not alter the need to observe the relevant principles given elsewhere in the Guidelines. Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality or quality assurance. Consideration should be given to the risk of losing aspects of the previous system by reducing the involvement of operators.

PERSONNEL

1. It is essential that there is the closest co-operation between key personnel and those involved with computer systems. Persons in responsible positions should have the appropriate training for the management and use of systems within their field of responsibility which utilises computers. This should include ensuring that appropriate expertise is available and used to provide advice on aspects of design, validation, installation and operation of computerised systems.

VALIDATION

2. The extent of validation necessary will depend on a number of factors including the use to which the system is to be put, whether it is prospective or retrospective and whether or not novel elements are incorporated. Validation should be considered as part of the complete life cycle of a computer system. This cycle includes the stages of planning, specification, programming, testing, commissioning, documentation,

- pengoperasian, pemantauan, sistem alarm, pemulihan setelah sistem tidak berfungsi dan perubahan.
3. Verifikasi dan revalidasi hendaklah dilakukan setelah sistem baru dijalankan dalam kurun waktu tertentu, serta secara independen dikaji dan dibandingkan dengan spesifikasi sistem dan spesifikasi fungsional.
- SISTEM**
4. Hendaklah diperhatikan kondisi penempatan peralatan yang sesuai di mana faktor luar tidak dapat memengaruhi sistem.
 5. Rincian deskripsi tertulis dari sistem (termasuk diagram yang sesuai) hendaklah dibuat dan selalu dimutakhirkan. Deskripsi tersebut hendaklah menjelaskan prinsip, tujuan, tindakan pengamanan dan ruang lingkup sistem serta “fitur” utama cara penggunaan komputer dan interaksi dengan sistem dan prosedur lain.
 6. Perangkat lunak adalah komponen kritis dari sistem komputerisasi. Pengguna perangkat lunak hendaklah mengambil langkah rasional untuk memastikan bahwa perangkat tersebut disiapkan sesuai dengan sistem Pemastian Mutu.
 7. Di mana diperlukan, sistem hendaklah meliputi, program terpasang untuk memeriksa ketepatan pemasukan dan pengolahan data.
 8. Sebelum sistem komputerisasi digunakan, hendaklah diuji secara seksama dan dipastikan mampu memberikan hasil yang diinginkan. Jika akan menggantikan sistem manual, kedua sistem tersebut hendaklah berjalan bersamaan dalam kurun waktu tertentu, sebagai bagian pengujian dan validasi.
 9. Pemasukan atau perubahan data hendaklah dilakukan oleh personil yang berwenang. Hendaklah ada cara yang
- operation, monitoring, alarm, shutdown recovery and changing.
3. Verification and revalidation should be carried out after a suitable period of running a new system, it should be independently reviewed and compared with the system specification and functional specification.
- SYSTEM**
4. Attention should be paid to the siting of equipment in suitable conditions where extraneous factors cannot interfere with the system.
 5. A written detailed description of the system should be produced (including diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the principles, objectives, security measures and scope of the system and the main features of the way in which the computer is used and how it interacts with other systems and procedures.
 6. The software is a critical component of a computerised system. The user of such software should take all reasonable steps to ensure that it has been produced in accordance with a system of Quality Assurance.
 7. The system should include, where appropriate, built-in checks of the correct entry and processing of data.
 8. Before a system using a computer is brought into use, it should be thoroughly tested and confirmed as being capable of achieving the desired results. If a manual system is being replaced, the two should be run in parallel for a time, as part of this testing and validation.
 9. Data should only be entered or amended by persons authorised to do so. Suitable methods of deterring unauthorised entry

tepat untuk mencegah pemasukan data yang tidak sah termasuk penggunaan kunci, kartu pas (*pass cards*), kode pribadi dan akses terbatas untuk masuk ke terminal komputer. Hendaklah ditetapkan prosedur untuk penerbitan, pembatalan dan pengubahan otorisasi untuk memasukkan dan mengubah data, termasuk penggantian kata sandi pribadi (*personal passwords*). Hendaklah dipertimbangkan ada sistem untuk mencatat usaha mengakses sistem oleh personil yang tidak berwenang.

10. Data hendaklah diperiksa secara berkala untuk memastikan data telah dipindahkan secara akurat dan benar.
11. Apabila data kritis dimasukkan secara manual (misal: berat dan nomor bets bahan awal selama proses penimbangan), hendaklah dilakukan pemeriksaan tambahan terhadap ketepatan catatan yang dibuat. Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau dengan cara elektronis yang tervalidasi.
12. Sistem hendaklah mencatat identitas operator yang memasukkan atau mengonfirmasi data kritis. Otorisasi perubahan data yang dimasukkan hendaklah terbatas pada personil yang ditunjuk. Tiap perubahan data kritis yang dimasukkan hendaklah diotorisasi dan dicatat dengan mencantumkan alasan perubahan. Hendaklah dipertimbangkan agar sistem dapat membuat catatan lengkap mengenai semua pemasukan dan perubahan data (*audit trail*).
13. Perubahan terhadap sistem atau program komputer hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur tetap yang mencakup ketentuan melakukan validasi, pemeriksaan, pengesahan dan pelaksanaan perubahan. Perubahan tersebut hanya dapat diterapkan setelah disetujui oleh personil penanggung jawab sistem tersebut. Perubahan hendaklah dicatat. Tiap perubahan signifikan hendaklah divalidasi.
10. Data should be checked periodically to confirm that they have been accurately and reliably transferred.
11. When critical data are being entered manually (for example the weight and batch number of an ingredient during dispensing), there should be an additional check on the accuracy of the record which is made.
This check may be done by a second operator or by validated electronic means.
12. The system should record the identity of operators entering or confirming critical data. Authority to amend entered data should be restricted to nominated persons. Any alteration to an entry of critical data should be authorised and recorded with the reason for the change. Consideration should be given to the system creating a complete record of all entries and amendments (an "audit trail").
13. Alterations to a system or to a computer program should only be made in accordance with a defined procedure which should include provision for validating, checking, approving and implementing the change. Such an alteration should only be implemented with the agreement of the person responsible for the part of the system concerned, and the alteration should be recorded. Every significant modification should be validated.

of data include the use of keys, pass cards, personal codes and restricted access to computer terminals. There should be a defined procedure for the issue, cancellation, and alteration of authorization to enter and amend data, including the changing of personal passwords. Consideration should be given to systems allowing for recording of attempts to access by unauthorised persons.

- 14. Untuk keperluan audit mutu, data yang disimpan secara elektronis hendaklah dapat dicetak.
- 15. Hendaklah data diamankan secara elektronis atau fisik terhadap kerusakan yang disengaja atau tidak disengaja, sesuai dengan Butir 10.8 Bab 10 Dokumentasi. Hendaklah data tersimpan diperiksa terhadap aksesibilitas, ketahanan dan ketepatan. Jika ada usul perubahan terhadap peralatan komputer atau programnya, pemeriksaan tersebut di atas hendaklah dilakukan pada frekuensi yang sesuai dengan medium penyimpanan yang digunakan.
- 16. Data hendaklah diproteksi dengan membuat back-up data secara berkala. Back-up data hendaklah disimpan selama diperlukan di lokasi terpisah dan aman.
- 17. Hendaklah tersedia sistem alternatif yang memadai untuk dioperasikan apabila terjadi kerusakan atau gangguan terhadap sistem. Waktu yang diperlukan untuk penggunaan sistem alternatif tersebut hendaklah disesuaikan dengan tingkat urgensi penggunaannya. Contoh: informasi yang dibutuhkan untuk melakukan penarikan kembali harus segera tersedia dalam waktu singkat.
- 18. Prosedur yang berlaku jika terjadi kerusakan atau kegagalan pada sistem hendaklah ditetapkan dan divalidasi. Tiap kegagalan dan tindakan perbaikan yang dilakukan hendaklah dicatat.
- 19. Hendaklah dibuat prosedur untuk mencatat dan menganalisis penyimpangan, serta untuk menetapkan tindakan perbaikan yang dilakukan.
- 20. Jika servis komputer memakai jasa agen dari luar perusahaan hendaklah dibuat persetujuan resmi yang mencakup pernyataan yang jelas mengenai tanggung jawab agen jasa tersebut (lihat Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak).
- 21. Bila pelulusan bets untuk dijual atau
- 14. For quality auditing purposes, it shall be possible to obtain meaningful printed copies of electronically stored data.
- 15. Data should be secured by physical or electronic means against wilful or accidental damage, and this in accordance with section 10.8 Chapter 10 Documentation. Stored data should be checked for accessibility, durability and accuracy. If changes are proposed to the computer equipment or its programs, the above mentioned checks should be performed at a frequency appropriate to the storage medium being used.
- 16. Data should be protected by backing-up at regular intervals. Back-up data should be stored as long as necessary at a separate and secure location.
- 17. There should be available adequate alternative arrangements for systems which need to be operated in the event of a breakdown. The time required to bring the alternative arrangements into use should be related to the possible urgency of the need to use them.
For example, information required to effect a recall must be available at short notice.
- 18. The procedures to be followed if the system fails or breaks down should be defined and validated. Any failures and remedial action taken should be recorded.
- 19. A procedure should be established to record and analyse errors and to enable corrective action to be taken.
- 20. When outside agencies are used to provide a computer service, there should be a formal agreement including a clear statement of the responsibilities of that outside agency (see Chapter 11 Contract Manufacture and Analysis).
- 21. When the release of batches for sale or

diedarkan menggunakan sistem komputerisasi, maka sistem tersebut hendaklah mengenali bahwa hanya kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) yang berwenang meluluskan bets dan sistem secara jelas dapat mengidentifikasi dan mencatat personil yang meluluskan bets.

supply is carried out using a computerised system, the system should recognise that only the head of Quality Management (Quality Assurance) can release the batches and it should clearly identify and record the person releasing the batches.

ANEKS 8

CARA PEMBUATAN
BAHAN BAKU AKTIF
OBAT YANG BAIK

Lihat Buku Aneks 8 Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik (Guideline on Good Manufacturing Practices For Active Pharmaceutical Ingredients).

ANNEX 8

**GOOD MANUFACTURING
PRACTICES FOR ACTIVE
PHARMACEUTICAL
INGREDIENTS**

See the book of Aneks 8 Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik (Guideline on Good Manufacturing Practices For Active Pharmaceutical Ingredients).

ANEKS 9**PEMBUATAN
RADIOFARMAKA****PRINSIP**

1. Pembuatan dan penanganan radiofarmaka berpotensial berbahaya, sehingga produk harus dibuat sesuai prinsip dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).
2. Area radioaktif hendaklah dilengkapi dengan tekanan negatif terhadap area sekitar dan terpisah dari area produksi/pengawasan mutu nonradioaktif. Pekerjaan radioaktif hendaklah dilakukan dalam *beta-gamma boxes/hot cells* yang dilengkapi perisai yang sesuai. Area radioaktif hendaklah dilengkapi monitor kontaminasi atau surveimeter.
3. Jenis emisi radiasi dan waktu paruh isotop radioaktif merupakan parameter pengukuran tingkat risiko. Perhatian khusus harus diberikan pada pencegahan kontaminasi silang, ketertinggalan cemaran radionuklida, dan pembuangan limbah radioaktif.
4. Pertimbangan khusus mungkin diperlukan bagi batch 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 bergantung pada sumber produk dan metode pembuatan. Prosedur pembuatan dalam ruang lingkup ini termasuk:
 - a) Preparasi radiofarmaka di rumah sakit yang mempunyai fasilitas kedokteran nuklir;
 - b) Preparasi radiofarmaka di pusat-pusat radiofarmasi;
 - c) Produksi radiofarmaka di pusat dan institusi nuklir atau oleh industri farmasi; dan
 - d) Preparasi dan produksi radiofarmaka di pusat PET (*positron emission tomography*).
7. Radiofarmaka diklasifikasikan dalam empat kategori:
 - a) Produk radioaktif siap pakai;
 - b) Generator radionuklida;
 - c) Komponen nonradioaktif (“kits”) yang akan ditandai dengan radionuklida (biasanya eluat dari generator radionuklida) untuk preparasi senyawa bertanda; dan
 - d) Prekursor yang digunakan untuk penandaan radioaktif zat lain sebelum diberikan kepada pasien (mis. sampel dari pasien).
8. Radiofarmaka, termasuk senyawa anorganik, senyawa organik, peptida, protein, antibodi monoklonal dan fragmennya serta oligonukleotida yang ditandai radionuklida dengan waktu paruh beberapa detik sampai beberapa hari.

OTORITA PENGAWASAN

9. Radiofarmaka mempunyai komponen bahan obat dan bahan radioaktif. Oleh karena itu ada dua Otorita Pengawasan yang bertanggung jawab untuk pengawasan radiofarmaka yaitu Badan

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.

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.

i.e. the NADFC 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.

PERSONALIA

10. Semua personil (termasuk petugas pembersihan dan perawatan) yang bekerja di area pembuatan produk radioaktif hendaklah mendapat pelatihan tambahan, khususnya mengenai perlindungan terhadap radiasi.
11. Fasilitas pembuatan radiofarmaka, apakah suatu rumah sakit, pusat radiofarmasi, pusat atau institusi nuklir, industri farmasi, atau pusat PET, termasuk para personil yang bekerja di dalam lembaga tersebut hendaklah berada di bawah pengawasan seorang yang memiliki catatan pembuktian keberhasilan akademis serta menunjukkan keahlian dan pengalaman praktis dalam bidang radiofarmasi dan higiene radiasi. Personil pendukung akademis dan personil teknis hendaklah memiliki pendidikan pasca-sarjana yang diperlukan atau pelatihan teknis dan pengalaman sesuai dengan fungsinya.
12. Personil yang bekerja di area radioaktif, area bersih dan area aseptis, hendaklah hati-hati diseleksi, untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk menerapkan bagian CPOB yang relevan dan tidak mengidap penyakit atau berada dalam kondisi yang dapat memengaruhi integritas produk. Tes

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 personil hendaklah dilakukan pada saat perekruitan dan kemudian secara berkala. Perubahan status kesehatan pribadi (misal dari hasil tes hematologi) dapat mengakibatkan personil tersebut dikeluarkan sementara dari area di mana terdapat paparan sinar radiasi.
13. Jumlah personil yang diperbolehkan berada di area bersih dan area aseptis hendaklah dibatasi ketika proses sedang berjalan. Akses ke area ini hendaklah dibatasi selama proses persiapan radiofarmaka, kit atau komponen penunjang steril. Sedapat mungkin inspeksi dan prosedur pengendalian hendaklah dilaksanakan dari luar area.
14. Saat bekerja, personil dapat melewati area radioaktif dan nonradioaktif namun harus mengikuti peraturan keselamatan tentang pengendalian radiasi (pengendalian fisika medis).
15. Pelulusan bets untuk industri radiofarmaka hendaklah mendapat persetujuan hanya dari kepala Pemastian Mutu yang berpengalaman dalam bidang pembuatan radiofarmaka. Catatan: Pelulusan bets produk dari fasilitas di luar industri radiofarmaka misal: rumah sakit diatur terpisah – Lihat: Paragraf Radiofarmasi Rumah Sakit Butir 156-183.
16. Untuk memastikan keselamatan kerja dalam pembuatan radiofarmaka, para personil hendaklah mendapatkan pelatihan mengenai CPOB, penanganan yang aman terhadap bahan radioaktif dan prosedur keselamatan radiasi. Personalia wajib mengikuti pelatihan berkala agar dapat mengikuti perkembangan terbaru dalam bidangnya.
17. Semua personil yang terlibat dalam proses produksi, perawatan dan pengujian hendaklah mengikuti pedoman untuk penanganan bahan radioaktif dan dipantau terhadap
- 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. 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. 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. 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 radiopharmaceutical industry e.g. a hospital radiopharmacy, is regulated separately – See under Paragraph Hospital Radiopharmacy Points 156-183.
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. 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

18. Kepala Produksi hendaklah seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, dan sarjana kimia atau disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengetahuan teknik sterilisasi, dosimetri radiasi serta disiplin ilmu dan keahlian lain.
19. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah diutamakan seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, sarjana kimia, ahli mikrobiologi atau sekurang-kurangnya mendapat pendidikan di perguruan tinggi dalam bidang yang relevan.
20. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah telah mendapat pelatihan dan memiliki pengalaman praktis yang memadai sehingga sanggup melaksanakan tugas secara profesional, dan memiliki pengetahuan tentang teknik sterilisasi, dosimetri radiasi dan keahlian lain yang relevan.

Pelatihan

21. Semua personil yang bekerja secara langsung dalam kegiatan preparasi dan produksi radiofarmaka dan personil yang karena tugasnya harus memasuki area pembuatan hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai dengan lingkup kerjanya dan tentang prinsip CPOB khususnya dalam pembuatan radiofarmaka.
22. Pelatihan hendaklah dilaksanakan oleh personil yang terkualifikasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pelatihan personil yang bekerja dalam area bersih dan area steril, area beradiasi tinggi atau area biohazard.

Qualification

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. 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. 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.

Training

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. 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 periodik.

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

24. Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personil dan lingkungan dari radiasi dan kontaminasi.
25. Tata letak ruang fasilitas radioisotop hendaklah disesuaikan dengan jenis pekerjaan yang dilakukan, luas area yang diperlukan dan prosedur serta peraturan yang dipersyaratkan untuk melindungi personil dari kontaminasi radioaktif.
26. Untuk memastikan keamanan personil dan radiofarmaka yang dibuat (dalam hal sterilitas, toksitas, dan kemurnian), prosedur untuk memasuki dan meninggalkan fasilitas radiofarmaka atau fasilitas radioaktif hendaklah dibuat dan salinannya ditempelkan di pintu fasilitas sebagai pengingat.
27. Pemrosesan bahan-bahan untuk produk nonradiofarmaka/nonradioisotop hendaklah dipisahkan dari produksi radiofarmaka/radioisotop.
28. Dalam pembuatan radiofarmaka, suatu analisis risiko dapat dilakukan untuk menentukan perbedaan tekanan udara antar ruang, arah alir udara dan kualitas udara yang tepat.
29. Untuk mengungkung radioaktivitas, tekanan udara di mana produk radioaktif terpapar hendaklah lebih rendah dibandingkan dengan area sekitar. Namun demikian, perlu diperhatikan juga

23. Training records should be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes should be made.

PREMISES AND EQUIPMENT**Premises****General**

24. Premises should be designed in such a way to provide radiation and contamination protection to personnel and environment.
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. 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. The processing of materials for non-radiopharmaceuticals/radioisotopes should be separated from the production of radiopharmaceuticals/radioisotopes.
28. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.
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 personil yang terlibat.
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 radiofarmasi hendaklah memenuhi persyaratan untuk mencegah kontaminasi produk dan paparan personil yang bekerja terhadap radioaktif. Tekanan udara dan pola aliran udara yang sesuai hendaklah diatur melalui metode isolasi/penyelubungan yang tepat. Sistem tata udara, baik untuk area radioaktif maupun nonradioaktif hendaklah dilengkapi alarm sehingga personil yang bekerja di laboratorium dapat diperingatkan bila terjadi kegagalan pada sistem ini.
37. Pembuatan radiofarmaka turunan darah atau plasma manusia hendaklah menggunakan fasilitas dan peralatan tersendiri. Otoklaf yang digunakan di area produksi radiofarmaka dapat ditempatkan di balik perisai timbal untuk meminimalkan paparan radiasi ke operator.
38. Produk radioaktif hendaklah disimpan, diproses, dikemas dan diawasi di sarana tersendiri dan terkungkung. Peralatan yang digunakan hendaklah khusus untuk pembuatan radiofarmaka.
39. Udara yang disedot dari area di mana produk radioaktif ditangani hendaklah tidak disirkulasikan; 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.
41. Sistem pembuangan khusus harus tersedia untuk efluen radioaktif. Sistem ini hendaklah dirawat secara efektif dan seksama untuk mencegah kontaminasi dan paparan limbah radioaktif terhadap personil baik di dalam maupun di luar fasilitas.
42. Bak cuci hendaklah tidak berada di area aseptis. Bak cuci yang terpasang di area bersih lain hendaklah terbuat dari bahan yang sesuai dan disanitasi secara teratur. Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk menghindarkan kontaminasi sistem pembuangan air dari efluen radioaktif.
43. Sistem pencahayaan dan sistem tata udara hendaklah didesain untuk mendapatkan suhu dan kelembaban nisbi yang tepat bagi personil yang bekerja dengan pakaian pelindung. Bangunan hendaklah dalam kondisi terawat. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan dilakukan perbaikan jika perlu. Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menjamin bahwa kegiatan perbaikan atau perawatan bangunan tidak menyebabkan dampak merugikan pada mutu produk. Bangunan hendaklah memiliki ruangan yang memadai luasnya untuk kegiatan yang dilakukan, memungkinkan alur kerja yang efisien serta komunikasi dan supervisi yang efektif. Seluruh bangunan dan ruangan hendaklah bersih, higienis dan bebas dari kontaminasi radioaktif.
44. Semua wadah bahan radiofarmaka tanpa memperhatikan dari tahap produksi mana asalnya, hendaklah diberi identifikasi dengan label yang tidak mudah lepas. Kontaminasi silang hendaklah dicegah melalui beberapa atau seluruh cara berikut:
- pemrosesan dan pengisian di area terpisah;
40. Starting material synthesis area should be separated from the remaining production area and provided with separate ventilation/exhaust system.
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. 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. 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. 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:
- processing and filling in segregated areas;

- 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 tercemar yang belum disaring, atau pemasukan kembali tanpa sengaja udara yang disedot;
 - e) menggunakan “sistem tertutup” dalam pembuatan;
 - f) mencegah terbentuknya aerosol; dan
 - g) menggunakan wadah steril.
45. Unit pengaturan udara terpisah hendaklah digunakan untuk area radioaktif dan nonradioaktif. Udara dari area radioaktif hendaklah disedot ke luar melalui filter yang sesuai dan diperiksa kinerjanya secara teratur.
46. Pipa, katup, dan filter ventilasi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memudahkan validasi pembersihan dan dekontaminasi.

Peralatan

47. Otoklaf yang digunakan di area produksi untuk radiofarmaka dapat ditempatkan di belakang perisai timbal untuk mengurangi paparan radiasi terhadap karyawan.
48. Otoklaf tersebut hendaklah diperiksa kontaminasi radioaktifnya segera setelah digunakan, untuk meminimalkan kontaminasi silang vial pada siklus penggunaan otoklaf berikutnya dan untuk menghindarkan distribusi vial yang terkontaminasi.
49. *Glove box* dan *enclosure* lain hendaklah juga sering dibersihkan

- 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 boxes and other enclosures should also be frequently cleaned

- bagian dalam dan luarnya untuk menghindarkan bagian luar vial terkontaminasi.
50. Tang penjepit dan pinset yang digunakan dalam *glove box* dan enclosure lain hendaklah juga sering dibersihkan dan diperiksa. Perisai timbal seperti pot timbal, bata timbal yang digunakan untuk meminimalkan paparan radiasi terhadap karyawan hendaklah selalu diperiksa keutuhan catnya dan dijaga kebersihannya.
51. Surveimeter hendaklah digunakan untuk memantau kontaminasi zat radioaktif. Sebelum digunakan, kinerja alat ukur tersebut hendaklah dibandingkan terhadap sumber standar berumur panjang.
52. Alat ukur laju-dosis hendaklah digunakan untuk memantau paparan radiasi yang timbul dari sumber radiasi. Kalibrasi alat ukur tersebut hendaklah diperiksa tiap tahun dengan membandingkan responsnya terhadap alat ukur laju-dosis lain yang telah dikalibrasi terhadap standar nasional atau standar sekunder.
53. Alat pencacah gamma boleh manual atau otomatis. Karena alat pencacah mungkin diperlukan untuk mengukur sejumlah radionuklida yang berbeda pada rentang aktivitas yang lebar, maka pemilihan tipe pencacah gamma hendaklah mempertimbangkan dengan seksama tujuan penggunaannya.
54. Kalibrator dosis radionuklida adalah instrumen utama untuk pengukuran radioaktivitas radiofarmaka dan merupakan instrumen wajib di tiap fasilitas produksi dan rumah sakit. Instrumen yang biasa digunakan adalah *well-type ionization chamber*.
55. Spektrometer sinar gamma digunakan untuk pengawasan mutu kemurnian externally and internally to avoid external contaminated vials.
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. 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. 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. 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. 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. The gamma spectrometer is for quality control of the radionuclidic purity of the

radionuklida dari radiofarmaka.

Agar dapat menggunakan spektrometer sinar gamma dengan kinerja tinggi, seluruh sistem perlu disetel dan dipertahankan secara tepat. Bentuk pulsa dan *amplifier gain* hendaklah disetel secara berkala.

Kalibrasi energi, *Full Width at Half Maximum (FWHM)* dan *peak counting efficiency* dan pemeriksaan area puncak, pengujian radioaktivitas, akurasi, presisi hendaklah dilakukan secara berkala.

56. Catatan hendaklah disimpan untuk semua perawatan dan perbaikan instrumen, laporan kesalahan, relokasi instrumen dan tiap perubahan yang dilakukan terhadap perisai. Semua catatan hendaklah disimpan selama umur pakai instrumen.

PRODUKSI

Prosedur fasilitas radioaktif (*hot lab*)

57. Semua radiofarmaka hendaklah ditangani dalam lemari asam, *glove boxes* atau *hot cells*, *biohazard safety cabinet*.
58. *Glove boxes* hendaklah dilengkapi dengan perisai yang memadai dan fasilitas *remote handling*.
59. Pemasukan bahan ke dalam *glove boxes* atau *hot cells* dan pengeluaran produk hendaklah dilakukan tanpa penyebaran radioaktivitas.
60. Pemindahan, penyimpanan dan penanganan zat radioaktif di luar *glove boxes* atau *hot cells* hendaklah dilakukan dengan perisai yang memadai dan alat *remote handling* untuk meminimalkan paparan radiasi kepada personil.
61. Semua kegiatan operasional hendaklah didesain dan distandardkan secara seksama untuk meminimalkan

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.

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. All of the operation should be carefully designed and standardized to minimize the spread of radioactivity.

- penyebaran radioaktif.
62. *Glove boxes* atau *hot cells* hendaklah dilengkapi dengan ventilasi yang tepat untuk penanganan zat radioaktif. Mutu udara pada peralatan tersebut hendaklah memenuhi persyaratan CPOB untuk sediaan injeksi dan sediaan lain.
63. Fasilitas di bawah ini hendaklah memenuhi persyaratan:
- Hot cells*, hendaklah dijaga kebersihannya sesuai jenis produk yang diproses. Gunakan peralatan Kelas A untuk produk steril. Gunakan peralatan kelas C untuk produk nonsteril.
 - 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.
 - Glove box/hot-cells* untuk *penanganan* zat radioaktif hendaklah distandarkan dengan baik, namun demikian, penggabungan persyaratan proteksi radiasi dan persyaratan ruang bersih masih belum sepenuhnya distandarkan. Untuk tujuan ini, *biohazard safety cabinet* dengan beberapa modifikasi dapat digunakan.
64. Semua peralatan lain hendaklah dipilih untuk menjaga mutu udara selama pengoperasian.
65. Fasilitas lain yang disyaratkan pada laboratorium radioaktif:
- Diperlukan fasilitas yang dilengkapi perisai untuk menyimpan sampel radioaktif;
 - Pengumpulan limbah radioaktif hendaklah dipisahkan dari limbah nonradioaktif dan diberi perisai timbal;
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. The following facilities should satisfy the conditions:
- 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.
 - 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.
 - 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. All other equipment should be chosen so as to maintain the air quality during operation.
65. Other facilities required at the hot lab:
- Shielded facilities for storage of radioactive samples are necessary;
 - Radioactive waste should be collected separately from non-radioactive waste and provided with lead shielding;

- c) Pemantauan personil
- Personil radiasi yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas, besar kemungkinan terkena radioaktivitas pada tubuh melalui pernafasan dan mulut. Paparan radiasi akibat radionuklida yang tersimpan di dalam tubuh personil hendaklah ditentukan secara periodik dengan cara pencacahan seluruh tubuh (*whole body counting*) atau pemantauan ekskreta seperti pada air seni (dengan penetapan kadar secara biologis –*bioassay*–) atau dengan cara pemindaian terhadap organ khusus;
 - Bila terjadi kecelakaan yang mengakibatkan lingkungan laboratorium terkontaminasi secara luas, hendaklah diambil dari personil sampel air seni untuk segera dianalisis. Selain itu seluruh personil yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas hendaklah diminta mengikuti pencacahan seluruh tubuh terhadap sinar gamma dan aktinida dalam paru-paru paling sedikit satu kali dalam setahun atau bila diperlukan dilihat dari sudut keamanan;
 - d) Pemantauan radiasi hendaklah dilakukan selama pemrosesan berlangsung; dan
 - e) Dalam hal terjadi kontaminasi, langkah seperti yang diuraikan dalam prosedur proteksi terhadap radiasi harus dilaksanakan. Lihat paragraf Proteksi dan Keselamatan Terhadap Radiasi, Butir 147.
66. Produksi produk radioaktif yang berbeda dalam ruang yang sama dan pada waktu yang sama hendaklah dihindarkan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang atau kecampurbauran.
- 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 order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up.

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 batch 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 batch hendaklah diperiksa secara terpisah oleh operator lain atau supervisor.
69. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencantumkan rincian keterangan tentang pemasok, orisinal bahan dan apabila berlaku, metode pembuatan dan pengendalian mutu yang digunakan untuk memastikan ketepatan penggunaan dari bahan tersebut. Produk jadi diluluskan hanya apabila hasil uji bahan awal memenuhi syarat.
70. Berbagai jenis peralatan digunakan untuk pembuatan radiofarmaka. Secara umum, peralatan kromatografi hendaklah digunakan khusus untuk preparasi dan pemurnian satu atau beberapa produk yang bertanda radionuklida sama sehingga kontaminasi silang radioaktif dapat dihindarkan. Masa pakai (*life span*) kolom hendaklah ditetapkan. Perhatian besar perlu diberikan untuk pembersihan, sterilisasi dan pengoperasian alat pengering beku (*freeze-drying*) yang digunakan untuk menyiapkan kit.
71. Hendaklah disusun suatu daftar peralatan kritis seperti timbangan, oven depirogenisasi, kalibrator dosis, filter sterilisasi dan lain lain, di mana kesalahan pembacaan atau fungsi pada alat dapat membahayakan pasien yang mendapatkan produk jadi radiofarmaka. Peralatan tersebut hendaklah dikalibrasi dan diuji pada interval waktu yang teratur serta hendaklah diperiksa
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. These devices should be calibrated or tested at regular intervals and should be checked daily or before production is

- kondisinya tiap hari atau sebelum proses produksi mulai. Hasil pemeriksaan dicatat dalam buku log.
72. Peralatan khusus untuk pengukuran bahan radioaktif dibutuhkan, demikian juga baku pembanding radioaktif. Alat untuk mengukur radioaktifitas hendaklah dikalibrasi oleh lembaga yang telah diakreditasi Pemerintah.

Pengolahan Radiofarmaka

73. Langkah kegiatan selama proses pengolahan radiofarmaka hendaklah seminimal mungkin. Reaksi yang boleh digunakan hanya reaksi yang sudah diuji sebelumnya dan disertifikasi dan bila dibutuhkan dipreparasi baru. Penggunaan proses dengan sistem tertutup dapat mengurangi kontaminasi serta memungkinkan penerapan "formulasi produk langkah tunggal" (*single step formulation*). Hendaklah digunakan lemari asam dan tempat kerja dengan udara bersih beraliran laminar yang terawat baik. Penyalaan lampu UV di tempat kerja sebelum digunakan dapat mengurangi jumlah mikroba. Kedua tempat tersebut hendaklah didisinfeksi dengan etanol 70% atau disinfektan permukaan sebelum pekerjaan dimulai. Sarung tangan steril hendaklah digunakan selama proses. Limbah yang dihasilkan hendaklah dipindahkan, disimpan secara terpisah dan dibuang menurut prosedur tetap yang berlaku.
74. Semua peralatan dan area kerja sekitarnya harus dibersihkan dengan seksama tiap hari setelah selesai bekerja. Langit-langit, dinding dan permukaan struktural lain harus dibersihkan secara teratur. Fumigasi ruangan harus dilakukan tiap bulan.
75. Rangkaian penyaring steril sekali-pakai hendaklah digunakan untuk proses penyaringan aseptis. Penyaring ini hendaklah diuji integritasnya dengan *bubble test* atau started. The results of these tests should be included in the log book.
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 Government.
- Processing of Radiopharmaceuticals**
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. 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. Sterile disposable filter assemblies should be used for aseptic filtration procedures. These should be tested for their integrity by either the bubble test or by their ability to filter a culture of the

kemampuannya menyaring kultur mikroorganisme *Serratia marcescens*.

PRODUKSI STERIL

76. Untuk produksi steril, area kerja di mana produk atau wadah kemungkinan terpapar hendaklah memenuhi persyaratan lingkungan sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.
77. Bila menggunakan sistem tertutup dan otomatis, misal *hot-cell* untuk sintesa kimia, pemurnian, penyaringan steril di tempat, lingkungan dengan kelas kebersihan C mencukupi. *Hot-cell* hendaklah memenuhi kelas kebersihan yang tinggi, dengan udara masuk yang disaring, dalam keadaan tertutup. Aktivitas aseptis harus dilakukan di area kelas A.
78. Sebelum memulai produksi, perakitan peralatan steril dan penunjang (selang, saringan steril dan vial steril yang sudah tertutup dan tersegel ke jalur pengisian yang tertutup rapat) harus dilakukan dalam kondisi aseptis.

Pembuatan Kit Steril

79. Jika garam Stano (Sn^{2+}) digunakan dalam pembuatan kit nonradioaktif, larutan ruahan hendaklah dialiri gas nitrogen dengan kemurnian sangat tinggi yang disaring selama preparasi. Kegagalan dalam menjaga kondisi di atas dapat mengurangi stabilitas produk akhir.
80. Penyaringan adalah metode terpilih untuk sterilisasi larutan ruahan yang digunakan dalam preparasi kit nonradioaktif steril.

Sterilisasi dengan Sinar Gamma

81. Kit beku kering dapat disterilisasi dengan iradiasi sinar gamma, namun dampak iradiasi terhadap komponen kit hendaklah diteliti. Uap air residu dalam produk beku kering dapat memberikan dampak buruk terhadap

microorganism, *Serratia marcescens*.

STERILE PRODUCTION

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. 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. 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.

Manufacture of Sterile Kits

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. The method of choice for the sterilization of bulk solutions used in the preparation of sterile cold kits is by filtration.

Gamma Ray Sterilization

81. Freeze dried kits may be sterilized by gamma irradiation. But the effects of the 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

stabilitas komponen kit selama iradiasi. Kandungan uap air di dalam kit beku kering yang akan disterilisasi dengan sinar gamma hendaklah dikendalikan secara seksama.

Radiofarmaka Positron Emission Tomography (PET)

82. Banyak radiofarmaka yang digunakan dalam PET dipreparasi dengan menggunakan radionuklida berumur pendek. Karena waktu paruh tersebut sangat pendek, preparasi radiofarmaka hendaklah dilakukan di institusi medis atau yang berdekatan. Secara umum, prinsip yang berlaku untuk radiofarmaka juga berlaku untuk radiofarmaka PET. Karena tidak mungkin melakukan pengujian lengkap atas preparasi ini sebelum diberikan kepada pasien, maka proses preparasi dan pengawasan mutunya hendaklah divalidasi secara menyeluruh.
83. Dikarenakan umur produk yang pendek, pelulusan dapat didasarkan pada pengujian terbatas. Uji lain dapat dilakukan setelah penggunaan produk oleh pasien untuk mengonfirmasi kesesuaian produk.
84. Pengujian hendaklah ditetapkan untuk memastikan kinerja yang memuaskan dari peralatan otomatis. Persyaratan untuk piranti lunak komputer mungkin diperlukan.
85. Untuk radiofarmaka yang ditandai dengan radionuklida yang waktu paruhnya lebih dari 20 menit, pada tiap batch produk direkomendasikan untuk dilakukan uji pH, pemerian, kemurnian radiokimia, aktivitas spesifik (bila berisiko toksik atau bila lokalisasinya tergantung pada massa jaringan (*mass-dependent*)).
86. Sterilitas, apyrogenisitas, kemurnian kimia, kemurnian radionuklida, dan kemurnian radiokimia hendaklah ditetapkan sebagai bagian dari uji

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. Sterility, apyrogenicity, chemical, radionuclidic and radiochemical purity should be determined as part of the final quality control testing during the

pengawasan mutu akhir selama validasi proses preparasi dan untuk bts produksi awal. Tiap penyebab kegagalan dalam memenuhi spesifikasi hendaklah dijelaskan. Penyelidikan hendaklah dilakukan terhadap kejadian kegagalan kritis seperti untuk sterilitas atau kemurnian radiokimia. Bila penyelidikan tersebut memerlukan perubahan prosedur, maka validasi ulang hendaklah dipertimbangkan.

- 87. Stabilitas terhadap radiasi untuk semua komponen yang terpapar radiasi tinggi hendaklah ditetapkan, demikian juga jadwal perawatan dan penggantianya.
- 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.
- 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.

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 bts harus disampaikan kepada Otorita Pengawasan.

Pembungkusan dan Pelabelan

- 90. Bila wadah mengandung zat radioaktif maka pembungkusan mensyaratkan adanya perlakuan tambahan, yakni

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.

- 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.
- 90. When radioactivity is involved the packaging requires an additional operation, namely lead shielding.

LABELLING

- 90. When radioactivity is involved the packaging requires an additional operation, namely lead shielding.

Packaging and Labeling

- 90. When radioactivity is involved the packaging requires an additional operation, namely lead shielding.

pemberian perisai timbal.

Tiap desain pembungkus yang digunakan untuk radiofarmaka hendaklah disertifikasi oleh BAPETEN.

91. Informasi berikut hendaklah tercantum pada instruksi pembungkusan:
 - a) nama produk;
 - b) deskripsi bentuk dan dosis radiofarmaka, kekuatan, konsentrasi radioaktif pada tanggal dan waktu yang dicantumkan (jam dan menit);
 - c) ukuran bungkus yang dinyatakan dalam jumlah vial, berat atau volume dari isi vial;
 - d) bila perlu, pada bahan pembungkus hendaklah dicantumkan instruksi yang jelas mengenai penanganan; dan
 - e) bila perlu, gunakan bahan pembungkus cetak yang relevan. Bila tidak, label cetak dengan mencantumkan data produk yang memadai, dianggap cukup untuk pengiriman.
92. Dispensing, pembungkusan dan transportasi radiofarmaka hendaklah mengikuti peraturan Otorita Pengawasan dan atau pedoman internasional.

Bahan Pembungkus

93. Bahan pembungkus dapat meliputi kotak *thermocol*, kotak karton, wadah timah, kapas penyerap, wadah timbal, label, dan lain-lain.
94. Label radiofarmaka harus mengikuti peraturan Otorita Pengawasan dan kesepakatan internasional. Label radiofarmaka yang terdaftar harus mendapatkan persetujuan dari Otorita Pengawasan.
95. Label wadah dan/atau container hendaklah mencantumkan:
 - a) nama produk dan/atau kode identitas produk;
 - b) nama radionuklida. Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka;

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.

Packing 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. 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) 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 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:
- a) nama produk dan deskripsi penggunaannya;
 - b) isi kit;
 - c) identifikasi dan persyaratan mutu bahan radioaktif penanda yang dapat digunakan untuk preparasi radiofarmaka, yaitu:
- 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) 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

- petunjuk preparasi radiofarmaka, termasuk rentang radioaktivitas dan volumenya, berikut pernyataan persyaratan kondisi penyimpanan bagi radiofarmaka yang dipreparasi;
- pernyataan masa edar radiofarmaka yang dipreparasi;
- indikasi dan kontraindikasi (pada kehamilan, anak-anak, reaksi obat, dan lain-lain) dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan dan perhatian terkait dengan komponen dan radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk aspek keselamatan radiasi;
- farmakologi dan toksikologi dari radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk rute eliminasi dan waktu paruh efektif, jika ada;
- dosis radiasi yang akan diterima pasien dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan yang harus diperhatikan oleh petugas terkait dan pasien selama preparasi dan pemberian radiofarmaka ke pasien dan peringatan khusus untuk pemusnahan wadah dan sisa produk yang tidak digunakan;
- keterangan tentang penggunaan radiofarmaka yang dipreparasi dan dosis yang direkomendasikan;
- keterangan tentang cara pemberian radiofarmaka yang dipreparasi; dan
- metode dan spesifikasi yang dibutuhkan untuk menguji kemurnian radiokimia, berlaku untuk kit tertentu (misal: yang dipengaruhi oleh variabilitas di luar batas yang direkomendasikan).

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 beyond the recommended limits), the methods and specifications needed to check radiochemical purity.

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 kembali produk tersebut lebih ditekankan pada pencegahan penggunaan produk kembali daripada pelaksanaan pengembalian produk itu sendiri. Pengembalian produk radioaktif, bila perlu, hendaklah dilaksanakan menurut peraturan transportasi nasional dan atau internasional.

PENGAWASAN MUTU

101. Beberapa radiofarmaka (misal yang berumur pendek) digunakan sebelum seluruh parameter uji kualitas (misal uji sterilitas, endotoksin, kemurnian radionuklida, dll.) selesai dikerjakan. Untuk itu, implementasi dan kepatuhan terhadap sistem Pemastian Mutu mutlak dilaksanakan.

Pengambilan Sampel

102. Jumlah sampel yang biasanya diambil dalam analisis sediaan farmasi mungkin perlu dimodifikasi, tetapi hendaklah memadai untuk dilakukan pengujian ulang (sampel pembanding).
103. Jumlah sampel yang biasanya diambil untuk uji sterilitas tidak perlu

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 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

diterapkan pada radiofarmaka karena dalam satu batch jumlahnya hanya sedikit.

Bahan Awal

104. Uji khusus mungkin harus dirancang dan dilaksanakan untuk menunjukkan tidak ada sedikitpun impuritas yang spesifik diperbolehkan misal dalam bahan target. Proses iradiasi merupakan uji yang terbaik.
105. Bahan baru yang disintesis sendiri hendaklah dikarakterisasi dan diuji sebelum digunakan.

Produk Jadi

Kemurnian Radionuklida

106. Pengujian kemurnian radionuklida hendaklah dilakukan pada bahan awal radioaktif sebelum preparasi suatu senyawa bertanda.
107. Pemancar beta dan gamma biasanya merupakan impuritas utama yang diamati, tetapi pada produk hasil fisi, impuritas pemancar alfa hendaklah diamati juga.
108. Kalibrasi energi dari instrumen hendaklah sering dilakukan dengan menggunakan sumber (radioaktif) acuan dan diverifikasi sebelum dipakai dengan menggunakan sumber standar yang berumur panjang.

Kemurnian Radiokimia

109. Kemurnian radiokimia hendaklah ditentukan, menggunakan berbagai teknik termasuk pemisahan kromatografis, ekstraksi dengan pelarut, KCKT, elektroforesis dan presipitasi. Metode kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis biasanya digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka. Pemilihan teknik tergantung pada kompleksitas preparasi radiofarmaka.

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 be determined by a variety of techniques including chromatographic separation, solvent extraction, HPLC, electrophoresis and precipitation. Paper chromatography and 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.

Konsentrasi Radioaktif

110. Penentuan secara independen konsentrasi radioaktif yang sesungguhnya hendaklah dilakukan oleh Pengawasan Mutu dengan instrumen yang berbeda dari yang digunakan dalam proses pembuatan.
111. Untuk tiap radiofarmaka, kandungan radioaktivitas, konsentrasi radioaktif dan dosis atau volume yang diberikan kepada pasien hendaklah ditentukan.

Kemurnian Kimia

112. Kontaminan kimia, misal logam dalam jumlah yang sangat sedikit, hendaklah diidentifikasi dan ditentukan, untuk mencegah atau mengurangi dampak yang mungkin terjadi pada proses penandaan radiofarmaka.
113. Untuk kit radiofarmaka yang mengandung garam Stano (Sn^{2+}) sebagai bahan pereduksi, kandungan garam Stano (Sn^{2+}) hendaklah ditentukan dengan menggunakan metode seperti iodometri atau polarografi.

Ukuran Partikel

114. Jumlah dan ukuran partikel dalam larutan suspensi atau larutan koloid hendaklah ditentukan.

pH

115. Semua radiofarmaka hendaklah mempunyai pH yang sesuai untuk kestabilan dan integritasnya. pH dapat ditentukan menggunakan kertas pH atau pH meter.

Distribusi Biologis

116. Untuk beberapa radiofarmaka, uji distribusi biologis hendaklah dilakukan sebagai indikator mutu dan kinerja yang diharapkan dari radiofarmaka.

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.

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. Prosedur yang ditetapkan dalam monografi farmakope dapat diadopsi dalam uji biodistribusi ini.

Studi Stabilitas

118. Studi stabilitas hendaklah dilakukan pada minimum tiga bets pilot atau bets produksi. Bila hasil yang diperoleh dari ketiga bets berbeda secara signifikan, hendaklah dilakukan pengujian pada bets berikutnya.
119. Karena beberapa produk menunjukkan ketidakstabilan secara tiba-tiba pada mulanya, maka data hendaklah diambil pada pengujian antar waktu (waktu awal dan waktu akhir) sampai pada dan melewati masa edar produk yang direncanakan.
120. Dalam program pengujian, produk hendaklah diuji terhadap seluruh spesifikasi pada saat preparasi. Pada pengujian antar waktu, parameter yang mungkin berubah hendaklah diukur. Jenis parameter meliputi:
- Kestabilan fisis, misal ukuran partikel;
 - Kestabilan kimiawi, misal pH, kandungan *benzyl alcohol*;
 - Konsentrasi radioaktif;
 - Kemurnian radiokimiawi;
 - Biodistribusi; dan
 - 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.
122. Untuk kit radiofarmaka, pengaruh umur produk terhadap kestabilan produk setelah rekonstitusi hendaklah dibuktikan.
123. Rekonstitusi hendaklah dilakukan pada kondisi rekonstitusi ekstrim dan

117. Established procedures in pharmacopoeia monographs may be adopted in the biodistribution test.

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:
- Physical stability e.g. particle size;
 - Chemical stability e.g. pH, benzyl alcohol content;
 - Radioactive concentration;
 - Radiochemical purity;
 - Biodistribution; and
 - 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. 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

- pengukuran hendaklah dilakukan pada waktu rekonstitusi dan pada atau setelah produk yang direkonstitusi tersebut daluwarsa.
124. Data stabilitas tambahan hendaklah tersedia, yang mencakup masa simpan yang dinyatakan dari produk nonaktif ketika direkonstitusi dengan aktivitas ^{99m}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 diperbarui.

Uji Sterilitas

127. Semua radiofarmaka untuk penggunaan parenteral harus steril. Meskipun tidak selalu memungkinkan untuk menunggu hasil uji sterilitas sebelum diluluskan untuk penggunaan karena sifat alamiah radioaktif, uji sterilitas hendaklah menjadi bagian dari pengawasan mutu produksi. Proses produksi hendaklah divalidasi secara teratur.
128. Uji sterilitas hendaklah dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau farmakope internasional yang diakui oleh otorita pengawasan.

Uji endotoxin bakteri

129. Endotoxin bakteri menyebabkan efek pirogenik. Pengujian pirogen *in-vivo* secara teratur pada kelinci (durasi uji: 24 ± 5 jam) untuk memastikan apirogenisitas produk mungkin tidak dapat dilakukan sebelum pelulusan/penggunaan produk. Uji *in vitro* untuk bakteri endotoxin dapat menggunakan metode *Limulus*

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 described 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 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.

Amoebocyte Lysate (LAL).

130. Pemeriksaan lengkap produk pada sampel *dummy* hendaklah dilakukan untuk beberapa bets sebelum memulai formulasi radiofarmaka secara rutin. Dalam hal fasilitas mengalami kerusakan atau berhenti beroperasi, keyakinan terhadap kondisi kerja yang tepat hendaklah ditentukan kembali dengan melakukan analisis lengkap pada beberapa bets radiofarmaka.

Instrumentasi Laboratorium

131. Sistem Pengawasan Mutu hendaklah juga mencakup pemeriksaan lingkungan terhadap radioaktivitas seperti pada sistem ventilasi, saringan udara dan peralatan *LAF*. Kalibrasi instrumen untuk penentuan radioaktivitas hendaklah juga diperiksa.

Sampel Pertinggal

132. Sampel produk antara dan produk akhir radiofarmaka hendaklah disimpan pada kondisi penyimpanan yang tepat dan dalam jumlah yang cukup untuk penggunaan uji ulang atau verifikasi analisis bets. Contoh pertinggal ini hendaklah disimpan selama waktu yang ditetapkan menurut masa edar komponen radioaktif yang digunakan. Namun ketentuan di atas tidak berlaku bagi radiofarmaka yang memiliki waktu paruh yang singkat.
133. Prosedur pengambilan sampel dapat disesuaikan menurut tujuan dari pengambilan sampel yang dilakukan, tipe pengawasan yang diterapkan dan sifat materi yang disampel (misal: bets berukuran kecil dan/atau kandungan 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

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.

Laboratory Instrumentation

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.

Retained Samples

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. 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 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

keputusan resmi yang diambil berkenaan dengan pemenuhan persyaratan terdokumentasi dari batch produk tersebut. Dalam hal ini hendaklah ada prosedur tertulis yang merinci semua data produksi dan pengawasan mutu yang harus dipertimbangkan sebelum batch 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 batch produk hendaklah disimpan, kecuali jika ditetapkan lain dalam izin edar.

DOKUMENTASI

136. Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan radiofarmaka hendaklah dibuat, dikaji dan disahkan serta didistribusikan sesuai prosedur yang ditetapkan.
137. Spesifikasi bahan awal, label dan pembungkus, produk antara kritis dan produk radiofarmaka hendaklah ditetapkan. Spesifikasi hendaklah ditetapkan juga untuk alat/bahan kritis lain yang digunakan dalam proses pembuatan, seperti alat/bahan penunjang proses, gasket, kit penyaring steril, yang dapat berdampak kritis pada mutu produk.
138. Spesifikasi hendaklah ditetapkan untuk semua bahan pembungkus seperti vial, tutup vial, perisai timbal, label dan brosur (yang memuat instruksi pemakaian).
139. Dalam spesifikasi bahan awal, bahan pembungkus dan produk jadi, tercantum hal-hal sebagai berikut (gunakan untuk bahan/produk yang sesuai):
- nama dan nomor kode;
 - uraian bentuk fisik dan tampilannya;
 - pemasok yang disetujui;

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 finished products is given below (appropriate items are applicable):
- name and code number;
 - description of physical form and appearance;
 - approved supplier(s);

- d) instruksi pengambilan sampel (termasuk sampel pembanding);
 - e) uji dan batas untuk identifikasi, kemurnian dan penetapan kadar;
 - f) kandungan radioaktivitas dan waktu pengukuran;
 - g) metode analisis yang digunakan termasuk metode pengambilan sampel;
 - h) kondisi penyimpanan;
 - i) petunjuk keselamatan kerja yang harus diperhatikan; dan
 - j) tanggal daluwarsa.
140. Catatan dari aktivitas bahan radioaktif yang diterima, yang digunakan dan yang dibuang agar tetap disimpan seperti yang disyaratkan. Nilai radioaktivitas yang akurat harus dicantumkan pada wadah sekunder, bila sulit untuk mencantumkan informasi ini pada wadah primernya.
141. Kriteria penerimaan hendaklah ditetapkan untuk radiofarmaka termasuk kriteria pelulusan dan spesifikasi masa simpan/masa edar (contoh: identitas kimiawi isotop, konsentrasi radioaktif, kemurnian dan aktivitas spesifik).
142. Catatan pemakaian, pembersihan, sanitasi atau sterilisasi dan perawatan alat utama hendaklah mencantumkan nama produk dan nomor bets bila diperlukan, selain tanggal, waktu dan tanda tangan operator yang terlibat dalam kegiatan.
143. Data distribusi bets tertentu hendaklah disimpan untuk memungkinkan penarikan kembali dan pencacahan radioaktivitas.
144. Catatan lengkap bahan radioaktif dan pembuangan limbah harus disimpan seperti yang disyaratkan oleh BAPETEN.
145. Seluruh catatan hendaklah paling sedikit 3 tahun kecuali ditetapkan lain oleh otorita pengawasan.
- 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 as required by BAPETEN.
145. All records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.

DISTRIBUSI DAN PENARIKAN KEMBALI PRODUK

146. Catatan lengkap distribusi rinci hendaklah disimpan. Hendaklah dibuat prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil berkenaan dengan penghentian penggunaan radiofarmaka yang cacat. Proses penarikan kembali produk hendaklah dibuktikan dapat dilaksanakan dan selesai dalam waktu yang sangat singkat.

PROTEKSI DAN KESELAMATAN TERHADAP RADIASI

147. Dalam pembuatan radiofarmaka (penanganan bahan/ produk, produksi, pengawasan mutu, distribusi dan penyimpanan), aspek proteksi radiasi dan keselamatan kerja hendaklah sesuai dengan prosedur yang mengacu pada ketentuan Pemerintah yang berlaku.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK PELULUSAN PRODUK

- 148. Bentuk Sediaan
 - a) Sediaan oral
Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, radioaktivitas.
 - b) Sediaan injeksi
Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, pengujian sterilitas yang sedang berjalan (dalam progres).
- 149. Kit radiofarmaka
Pengujian lengkap (kemurnian radiokimia, biodistribusi, pengujian sterilitas, pengujian apyrogenitas dan lain-lain).
- 150. Generator ^{99m}Tc
Hasil nyata, lolosnya ^{99}Mo (^{99}Mo -breakthrough), kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida dan uji sterilitas dalam progres.

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. ^{99m}Tc Generator
Yield, ^{99}Mo -breakthrough, radio-chemical purity, radionuclide identification, sterility testing in progress.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK FASILITAS PELULUSAN	FACILITY FOR RELEASE - MINIMUM REQUIREMENT
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.	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. Kandang hewan hendaklah dilengkapi dengan fasilitas yang diperlukan untuk pemeliharaan dan studi hewan tersebut. Fasilitas ini hendaklah selalu dalam keadaan bersih. Prosedur pembersihan dan perawatan hendaklah dibuat.	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.
Pengelolaan Limbah	Waste Management
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 (<i>carcasses</i>), 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.	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. Pembuangan limbah radioaktif hendaklah mengikuti peraturan Pemerintah yang berlaku.	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 penyanga 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 daluwarsa dan pemeriananya.
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 daluwarsa, 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
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.

- wadah terbuka hendaklah dihindarkan.
167. Jumlah tusukan jarum suntik pada tutup vial hendaklah diminimalkan untuk mencegah serpihan tutup masuk ke dalam vial dan pelepasan partikel.
168. Penutup hendaklah diusap dengan bakterisida yang sesuai pada tiap penusukan jarum suntik.
169. Perhatian khusus pada teknik pelaksanaan saat melakukan rekonstitusi atau *dispensing* hendaklah diberikan untuk mencegah kontaminasi silang antar produk.
170. Mayoritas radiofarmaka di rumah sakit diperoleh dengan melakukan elusi ^{99m}Tc dari sistem generator tertutup dan menambahkannya pada kit radiofarmaka dalam sistem tertutup. Proses ini hendaklah dilakukan pada tempat dengan higiene yang baik dan perisai yang sesuai. Dalam hal ini uji mutu sederhana seperti pemerian, pengukuran radioaktivitas hendaklah selalu dilakukan. Sewaktu-waktu dibutuhkan pemeriksaan kemurnian radiokimia, pH, ^{99}Mo breakthrough dan frekuensi pemeriksaan bergantung pada sumber pasokan.
171. Bila proses yang lebih kompleks seperti ekstraksi pelarut, penandaan sel dan pembuatan kit atau radiofarmaka dilakukan di rumah sakit, fasilitas dan prosedur yang lebih handal dan memenuhi persyaratan CPOB hendaklah diterapkan. Dalam hal ini, uji tambahan untuk efisiensi penandaan dan sterilitas, dan kemurnian kimia hendaklah dilakukan.
172. Bila produsen tidak menjamin sterilitas eluat, maka eluat tersebut hendaklah disterilkan dengan otoklaf atau dengan penyaringan aseptis.
173. Radioaktivitas total hendaklah diukur,
167. The number of cap punctures should be kept to a minimum to prevent coring and shedding of particles.
168. Closures should be wiped with an appropriate bactericide each time an entry is made.
169. Careful attention to technique should be given to prevent cross-contamination between products during reconstitution or dispensing procedures.
170. The majority of the radiopharmaceuticals 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. 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. Where the manufacturer does not guarantee the sterility of the eluate, the eluate should be sterilized by autoclaving or aseptic filtration.
173. The total radioactivity should be

- dan volume eluat serta waktu kalibrasi dicatat. Data ini hendaklah dicatat pada lembar kerja harian, atau yang sejenis. Uji adanya radionuklida induk yang lolos (*parent breakthrough*) hendaklah dilakukan. Dengan menggunakan teknik aseptis, eluat hendaklah digunakan untuk merekonstitusi radiofarmaka menurut protokol yang ditetapkan atau instruksi produsen.
174. Tingkat dosis hendaklah ditentukan berdasarkan riwayat, umur, berat badan, jenis kelamin dan luas permukaan tubuh pasien.
175. Tiap dosis hendaklah dihitung, diambil secara aseptis dan terukur sebelum diberikan kepada pasien.
176. Penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk memastikan distribusi partikulat radiofarmaka merata sebelum pengambilan.
177. Kecuali dinyatakan lain, penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk mencegah udara masuk ke dalam produk yang mengandung Stano (Sn^{2+}) atau zat pereduksi lain.
178. Langkah yang sesuai dalam prosedur hendaklah dilakukan untuk memastikan ketepatan zat, dosis, bentuk sediaan, waktu dan cara pemberian pada pasien.
179. Cara kerja yang aman hendaklah diikuti untuk memastikan bahwa tidak ada kemungkinan penggunaan alat suntik atau jarum bekas pakai.
180. Untuk mengantisipasi kemungkinan ada situasi kedaruratan nuklir, hendaklah tersedia prosedur tertulis rencana kontingensi yang terpampang dan diketahui oleh personil.
181. Sampel pertinggal kit radiofarmaka tidak perlu disimpan di rumah sakit, karena seharusnya penyimpanan measured, and eluate volume and 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 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

sampel pertinggal telah dilakukan oleh produsen.

182. Sisa radiofarmaka harus disimpan beberapa hari agar meluruh. Sisa ini dapat dianggap sebagai sampel pertinggal untuk pengujian bila terjadi efek samping yang merugikan atau penyimpangan distribusi.

to keep such samples.

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:

- Mode bets (*Batch mode*): produk disusun pada lokasi yang ditetapkan di sekeliling sumber radiasi; dan tidak dapat dimuat atau dikeluarkan selama sumber radiasi dipapar.
- Mode Kontinu (*Continuous mode*): produk disusun dan diletakkan di atas ban berjalan yang masuk dan keluar sumber radiasi secara otomatis sepanjang lintasan radiasi dan dengan kecepatan tertentu.

Iradiasi elektron: produk diantar dengan ban berjalan dan dipindai maju-mundur pada sumber berkas elektron (radiasi sinar beta) berenergi tinggi yang kontinu atau berpulsa.

1. Pelaksanaan iradiasi dapat dilakukan oleh industri farmasi sendiri atau oleh operator fasilitas radiasi berdasarkan kontrak (suatu "pembuatan berdasarkan kontrak"), di mana keduanya harus

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 manufacturer"), both of whom must hold

- 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 batch dosimeter rutin yang digunakan hendaklah tertelusur terhadap suatu standar nasional atau internasional. Masa berlaku kalibrasi hendaklah dinyatakan, dijustifikasi, dan dipatuhi.
6. Hendaklah digunakan instrumen yang sama untuk menetapkan kurva kalibrasi dosimeter rutin dan untuk mengukur perubahan serapan setelah iradiasi. Jika instrumen yang berbeda digunakan, hendaklah ditetapkan serapan absolut tiap instrumen dosimeter.
7. Tergantung jenis dosimeter yang digunakan, hendaklah dipertimbangkan kemungkinan penyebab ketidakakuratan pengukuran dari dosimeter antara lain perubahan kelembaban, perubahan suhu, waktu jeda antara iradiasi dan pengukuran, serta laju dosis.
8. Panjang gelombang pada instrumen yang dipakai untuk mengukur perubahan

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. The wavelength of the instrument used to measure the change in absorbance of

serapan dosimeter dan instrumen yang digunakan untuk mengukur ketebalan dosimeter hendaklah dikalibrasi secara berkala berdasarkan stabilitas, tujuan dan pemakaian dosimeter.

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 batch) atau sepanjang lintasan melalui sel (untuk mode kontinu);
 - d) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap produk (dan dosimeter rutin yang digunakan);
 - e) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap wadah iradiasi dan dosimeter rutin yang digunakan untuk memantau dosis yang terserap;
 - f) parameter proses lain termasuk laju dosis, waktu maksimum paparan, jumlah paparan, waktu jeda antara pembuatan dan iradiasi dan lain-lain.

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;
 - f) other process parameters, including dose rate, maximum time of exposure, number of exposures, holding time before irradiation etc.

Jika iradiasi dilakukan berdasarkan kontrak, maka minimum butir d) dan e) dari spesifikasi proses iradiasi di atas hendaklah menjadi bagian dari kontrak.

COMMISSIONING FASILITAS

Umum

12. *Commissioning* adalah kegiatan untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa fasilitas iradiasi dapat berkinerja secara konsisten dalam limit yang telah ditetapkan sebelumnya bila dioperasikan sesuai dengan spesifikasi proses. Dalam konteks ini, limit yang telah ditetapkan adalah dosis maksimum dan minimum yang didesain untuk diserap oleh wadah iradiasi. Pada pengoperasian fasilitas, tidak boleh ada kemungkinan terjadi variasi pemberian dosis di luar limit tanpa sepengetahuan operator.
13. *Commissioning* hendaklah mencakup hal-hal di bawah ini:
 - a. Desain;
 - b. Pemetaan dosis;
 - c. Dokumentasi; dan
 - d. Persyaratan *commissioning* ulang.

Irradiator Gamma

Desain

14. Dosis terserap yang diterima oleh bagian tertentu dari wadah iradiasi pada titik tertentu dalam irradiator tergantung terutama pada faktor berikut:
 - a) Aktivitas dan geometri sumber;
 - b) Jarak dari sumber ke wadah;
 - c) Durasi iradiasi yang dikendalikan pengatur waktu atau kecepatan ban berjalan; dan
 - d) Komposisi dan densitas bahan, termasuk produk lain yang terletak di antara sumber dan bagian tertentu dari wadah.

When irradiation is supplied under contract at least parts d) and e) of the irradiation process specification should form part of that contract.

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 particular part of the container.

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 dilewati 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 $1 \times 1 \times 0,5$ m, penempatan kisi tiga dimensi berukuran 20 cm yang memenuhi wadah iradiasi dianggap sudah mencukupi, termasuk penempatan pada permukaan wadah. Jika posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan telah diketahui dari karakteristik kinerja iradiator sebelumnya, beberapa dosimeter di area dosis rata-rata dapat dikurangi, dan diganti untuk membentuk kisi berukuran 10 cm di area dosis ekstrim.
19. Hasil dari prosedur tersebut akan memberikan dosis minimum dan maksimum yang diserap oleh produk dan permukaan wadah yang merupakan satu set parameter fasilitas iradiasi, densitas produk dan pola muatan.
20. Yang ideal, hendaklah digunakan dosimeter referensi pada pelaksanaan

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 $1 \times 1 \times 0.5$ m, a threedimensional 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. Ideally, reference dosimeters should be used for the dose mapping exercise

kegiatan pemetaan dosis karena presisinya lebih tinggi. Penggunaan dosimeter rutin diperbolehkan namun disarankan untuk meletakkan dosimeter referensi tersebut berdampingan dengan dosimeter rutin pada posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan dan pada posisi pemantauan rutin dari masing-masing wadah iradiasi replikasi. Nilai dosis yang diobservasi akan berbentuk sekumpulan data ketidakpastian secara acak yang dapat diestimasi dari variasi dalam pengukuran berulang.

21. Dosis minimum yang diobservasi, sebagai hasil pengukuran dengan dosimeter rutin, yang penting untuk memastikan bahwa semua wadah iradiasi menerima dosis minimum yang diperlukan, akan diatur berdasarkan variabilitas acak dosimeter rutin yang digunakan.
22. Parameter yang dipakai selama proses iradiasi hendaklah dijaga konstan, dipantau, dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

Irradiator Berkas Elektron

Desain

23. Dosis terserap yang diterima oleh bagian tertentu dari produk yang diirradiasi tergantung terutama pada faktor berikut:
 - a) karakteristik berkas, yaitu: energi elektron, arus berkas rata-rata, lebar pemindaian dan keseragaman pemindaian;
 - b) kecepatan ban berjalan;
 - c) komposisi dan densitas produk;
 - d) komposisi, densitas dan ketebalan bahan antara *output window* dan bagian tertentu dari produk; dan
 - e) jarak antara *output window* ke wadah.
24. Parameter kunci yang dikendalikan oleh

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. 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. 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.

Electron Beam Irradiators

Design

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. Key parameters controlled by the

operator adalah karakteristik berkas dan kecepatan ban berjalan.

Pemetaan Dosis

25. Pada prosedur pemetaan dosis, hendaklah dosimeter diletakkan di antara lapisan-lapisan penyerap yang homogen yang membentuk *dummy product*, atau di antara lapisan-lapisan produk representatif yang berdensitas seragam, sehingga setidaknya dapat dilakukan sepuluh pengukuran dalam rentang maksimum energi elektron. Lihat juga Butir 18 s/d 21.
26. Parameter iradiator hendaklah dijaga konstan, dipantau dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

Commissioning Ulang

27. *Commissioning* hendaklah diulang jika ada perubahan pada proses atau pada iradiator yang dapat memengaruhi distribusi dosis pada wadah iradiasi (contoh penggantian pensil sumber radiasi). Perlu atau tidak *commissioning* ulang tergantung pada besar perubahan iradiator atau muatan. Jika ragu, lakukan *commissioning* ulang.

BANGUNAN

28. Fasilitas hendaklah didesain dan dioperasikan untuk memisahkan wadah yang sudah diirradiasi dan yang belum untuk mencegah kontaminasi silang. Jika produk dikemas di dalam wadah iradiasi tertutup, mungkin tidak perlu dilakukan pemisahan produk farmasi terhadap nonfarmasi, bilamana tidak ada risiko produk farmasi terkontaminasi dengan produk nonfarmasi.

Kemungkinan kontaminasi produk oleh radionuklida dari sumber radiasi harus dihilangkan.

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 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 hendaklah tidak digunakan sebagai satut-satunya alat untuk membedakan atau petunjuk proses yang memuaskan.
32. Proses radiasi untuk wadah yang dimuat oleh campuran produk di dalam sel iradiasi hendaklah hanya dilakukan jika diketahui dari percobaan saat *commissioning* atau bukti lain bahwa dosis radiasi yang diterima oleh masing-masing wadah tetap berada dalam limit yang ditetapkan.
33. Jika dosis radiasi yang dibutuhkan diberikan dengan lebih dari satu pemaparan atau lebih dari satu kali melewati fasilitas iradiasi, hendaklah itu dilakukan atas persetujuan pemegang izin edar dan dilakukan dalam periode waktu yang telah ditentukan. Interupsi tak terencana selama proses iradiasi yang terjadi lebih dari periode waktu yang telah disetujui hendaklah diinformasikan kepada pemegang izin edar.
34. Produk yang belum diiradiasi harus dipisahkan dari produk yang telah diiradiasi. Metode untuk melakukan hal ini mencakup penggunaan indikator radiasi (Butir 31) dan desain fasilitas yang sesuai (Butir 28).

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 (31) and appropriate design of premises (28).

Irradiator Gamma

35. Untuk proses dengan mode kontinu, hendaklah dosimeter diletakkan sedemikian rupa sehingga tiap saat setidaknya dua dosimeter terpapar.
36. Untuk proses dengan mode bets, setidaknya dua dosimeter hendaklah dipaparkan pada posisi dosis minimum.
37. Untuk proses mode kontinu, hendaklah ada indikasi positif mengenai posisi yang benar dari sumber serta *interlock* antara posisi sumber dan pergerakan ban berjalan. Kecepatan ban berjalan hendaklah dipantau terus-menerus dan dicatat.
38. Untuk proses mode bets, pergerakan sumber dan waktu pemaparan untuk tiap bets hendaklah dipantau dan dicatat.
39. Pemberian suatu dosis yang dikehendaki, pengaturan waktu atau kecepatan ban berjalan membutuhkan penyesuaian terkait dengan peluruhan dan penambahan sumber radiasi. Periode validitas dari pengaturan atau kecepatan hendaklah dicatat dan dipatuhi.

Irradiator Berkas Elektron

40. Hendaklah diletakkan satu dosimeter pada tiap wadah.
41. Hendaklah ada pencatatan yang terus-menerus terhadap arus berkas rata-rata, energi elektron, lebar area pemindai dan kecepatan ban berjalan. Variabel ini, kecuali kecepatan ban berjalan, perlu dikendalikan dalam batas yang telah ditentukan selama *commissioning* karena variabel tersebut bersifat responsif terhadap perubahan yang cepat.

DOKUMENTASI

42. Hendaklah dilakukan rekonsiliasi terhadap jumlah wadah yang diterima, diirradiasi dan dikirimkan beserta dokumen terkait. Tiap perbedaan

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.

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.

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 diirradiasi dalam suatu batch atau pengiriman.
44. Catatan proses dan pengawasan untuk tiap batch iradiasi hendaklah diperiksa dan ditandatangani oleh personil yang berwenang dan catatan ini disimpan. Metode dan tempat penyimpanan hendaklah disetujui oleh operator fasilitas iradiasi dan pemegang izin edar.
45. Dokumen yang terkait dengan validasi dan *commissioning* fasilitas hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal daluwarsa atau setidaknya lima tahun setelah produk terakhir diluluskan, mana yang lebih panjang.
- 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 of 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.

PEMANTAUAN MIKROBIOLOGI

46. Pemantauan mikrobiologi merupakan tanggung jawab industri farmasi. Pemantauan ini meliputi pemantauan lingkungan tempat produk tersebut dibuat dan pemantauan pra iradiasi sesuai dengan yang tercantum di dalam izin edar.

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 menyediakan 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 memungkinkan, sampel pembanding dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali pabrik hendaklah disimpan.

Sampel pertinggal: sampel produk jadi dalam kemasan lengkap dari suatu 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.

2. Seperti dijelaskan pada Butir 7 dan 8,

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. It is necessary for the manufacturer,

perlu bagi industri, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi. Industri 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 investigasi tercantum pada Aneks 6 Pedoman CPOB.
7. Pedoman untuk pengambilan sampel pertinggal untuk obat yang diimport atau didistribusikan secara parelal juga tercakup dalam Aneks ini.

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 NADFC.

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 to the Guide.
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 batch produk jadi hendaklah disimpan sekurangnya satu tahun setelah tanggal daluwarsa. Sampel pembanding hendaklah dikemas dalam kemasan primer atau dalam kemasan yang terbuat dari bahan yang sama dengan kemasan primer dalam mana obat dipasarkan.
9. Kecuali masa penyimpanan lebih lama dipersyaratkan oleh hukum, sampel bahan awal (kecuali pelarut, gas atau air yang dipakai dalam proses produksi) hendaklah disimpan paling tidak dua tahun setelah produk diluluskan. Lama penyimpanan dapat diperpendek bila stabilitas dari bahan, seperti yang disebutkan pada spesifikasi terkait, lebih pendek. Bahan pengemas hendaklah disimpan selama masa edar dari produk jadi terkait.

JUMLAH SAMPEL PERTINGGAL DAN SAMPEL PEMBANDING

10. Jumlah sampel pembanding hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada batch 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 batch bahan awal, produk antara maupun batch produk jadi darimana sampel diambil. Sampel lain dapat juga diambil dari bagian proses paling kritis

DURATION OF STORAGE

8. The reference 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 authorization file which has been assessed and approved by NADFC. 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 NADFC.
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.

13. Hendaklah dipastikan bahwa semua bahan dan peralatan untuk melakukan analisis tersedia, atau mudah diperoleh sampai dengan satu tahun setelah tanggal daluwarsa dari bets terakhir yang dibuat, untuk melakukan pengujian sesuai spesifikasi.

KONDISI PENYIMPANAN

14. Kondisi penyimpanan hendaklah sesuai dengan yang tercantum pada izin edar.

KONTRAK TERTULIS

15. Bila pemegang izin edar berbeda dari industri farmasi yang bertanggung jawab untuk pelulusan, tanggung jawab penyimpanan sampel pembanding/ sampel pertinggal hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis antara dua pihak sesuai Bab 11 Pedoman CPOB. Hal ini berlaku juga bila pembuatan dan pelulusan bets dilakukan di lokasi berbeda, maka tanggung jawab menyeluruh dari bets dan pengaturan penanggung jawab untuk mengambil dan menyimpan sampel hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.
16. Kepala Bagian Pemastian Mutu yang menyetujui bets untuk dijual hendaklah memastikan bahwa sampel pembanding dan sampel pertinggal terkait dapat diakses dalam waktu cepat. Bila diperlukan, pengaturan untuk mengambil sampel terkait hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.

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 NADFC.

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.

STORAGE CONDITION

14. Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation.

WRITTEN AGREEMENT

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 Guidelines on GMP Chapter 11. 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. 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.

SAMPEL PEMBANDING - UMUM

18. Sampel pembanding digunakan untuk analisis, oleh karena itu hendaklah selalu tersedia untuk laboratorium yang mempunyai metodologi yang telah divalidasi. Lokasi penyimpanan sampel bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk jadi adalah pabrik pembuat produk jadi tersebut. Demikian juga lokasi penyimpanan sampel produk jadi adalah tempat orisinal pembuatnya.

SAMPEL PERTINGGAL - UMUM

19. Sampel pertinggal hendaklah mewakili suatu bets produk jadi seperti yang diedarkan dan mungkin diperlukan untuk pengujian dengan tujuan pembuktian pemenuhan persyaratan nonteknis dari izin edar atau persyaratan lain. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi di mana kepala bagian Pemastian Mutu meluluskan produk jadi.
20. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi pabrik pembuat produk jadi untuk mempermudah Badan POM mengakses sampel.
21. Bila produksi/import/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.

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.

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.

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 NADFC.
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 kecampurbauran (pabrik pembuat atau pabrik pengemas ulang) karena ini akan memengaruhi luas penarikan kembali produk.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI FARMASI DITUTUP

24. Bila industri ditutup dan izin edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak bets produk jadi yang belum kadaluwarsa yang diproduksi oleh industri terkait dan masih beredar. Agar bets tersebut tetap berada di pasar, industri tersebut hendaklah mempersiapkan secara rinci untuk melakukan transfer sampel 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 pendeklasian dan pemberian semua informasi yang diperlukan kepada Badan POM. Di samping itu, sehubungan dengan kelaikan pengaturan yang

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.

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 NADFC 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 NADFC. 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 batch yang belum kadaluwarsa 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

CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK

PRINSIP

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

UMUM

1. Jika gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke konsumen (misal distributor, subdistributor, apotik), maka industri farmasi hendaklah juga menerapkan dan memenuhi pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).
2. Mutu produk dapat dipengaruhi oleh kekurangan pengendalian yang diperlukan terhadap kegiatan selama proses penyimpanan dan pengiriman. Lebih lanjut, belum ditekankan keperluan akan pembuatan, pengembangan dan pemeliharaan prosedur penyimpanan dan pengiriman produk, serta pengendalian kegiatan proses distribusi. Tujuan pedoman ini adalah untuk membantu dalam menjamin mutu dan integritas produk selama proses penyimpanan dan pengiriman produk.
3. Untuk menjaga mutu awal produk, semua kegiatan dalam penyimpanan dan pengirimannya hendaklah dilaksanakan

ANNEX 12

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

1. When the warehouse also performs as center of distribution to the outlets (e.g. distributors, subdistributors, pharmacies) the pharmaceutical industry should also implement and comply with the Guidelines of Good Distribution Practices (GDP).
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.
3. To maintain the original quality of medicinal products, every activity in the storage and dispatch thereof should be

sesuai prinsip CPOB dan CDOB.

carried out according to the principles of GMP, and GDP.

PERSONALIA

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

ORGANISASI DAN MANAJEMEN

8. Bagian gudang hendaklah termasuk dalam struktur organisasi industri farmasi. Tanggung jawab, kewenangan dan hubungan timbal-balik semua personil hendaklah ditunjukkan dengan jelas.
9. Tiap personil hendaklah tidak dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindarkan risiko terhadap mutu produk.

PERSONNEL

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.
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. 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.
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.

ORGANIZATION AND MANAGEMENT

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.
9. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to product quality.

10. Hendaklah tersedia aturan untuk memastikan bahwa manajemen dan personil tidak mempunyai konflik kepentingan dalam aspek komersial, politik, keuangan dan tekanan lain yang dapat memengaruhi mutu pelayanan yang diberikan.
11. Tanggung jawab dan kewenangan tiap personil hendaklah didefinisikan secara jelas dalam uraian tugas tertulis dan dipahami oleh personil terkait.
12. Hendaklah tersedia prosedur keselamatan yang berkaitan dengan semua aspek yang relevan, misal, keamanan personil dan sarana, perlindungan lingkungan dan integritas produk.

MANAJEMEN MUTU

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

BANGUNAN DAN FASILITAS PENYIMPANAN

Area Penyimpanan

17. Produk hendaklah ditangani dan disimpan dengan cara yang sesuai untuk mencegah pencemaran, kecampur-bauran dan pencemaran silang.

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.
11. Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the individuals concerned and recorded as written job descriptions.
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.

QUALITY MANAGEMENT

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.
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.
15. There should be written procedures and records to ensure traceability of the products distributed.
16. Authorized SOPs for all administrative and technical operations performed must be in place.

PREMISES, WAREHOUSING AND STORAGE

Storage Areas

17. Medicinal products should be handled and stored in such a manner as to prevent contamination, mix-ups and cross-contamination.

18. Area penyimpanan hendaklah diberikan pencahayaan yang memadai sehingga semua kegiatan dapat dilakukan secara akurat dan aman.

Rotasi dan Pengendalian Stok

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

PENERIMAAN

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

KONDISI PENYIMPANAN DAN TRANSPORTASI

Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

23. Industri farmasi hendaklah menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas pengangkutan produk. Perusahaan yang mengangkut harus menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.

24. Catatan pemantauan suhu hendaklah

18. Storage areas should be provided with adequate lighting to enable all operations to be carried out accurately and safely.

Stock Rotation and Control

19. Periodic stock reconciliation should be performed by comparing the actual and recorded stocks.
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

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.
22. Medicinal products subject to specific storage measures (e.g. narcotics, psychotropics, 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

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.
24. Recorded temperature monitoring data

- tersedia sesuai dengan Butir 6.193 Bab 6 Produksi.
25. Produk hendaklah disimpan dan diangkut dengan memenuhi prosedur sedemikian hingga kondisi suhu dan kelembaban relatif yang tepat dijaga, misal menggunakan *cold chain* untuk produk yang tidak tahan panas.
26. Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.
- Kendaraan dan Perlengkapan**
27. Kendaraan dan perlengkapan yang digunakan untuk mengangkut, menyimpan atau menangani produk hendaklah sesuai dengan penggunaannya dan diperlengkapi dengan tepat untuk mencegah pemaparan produk terhadap kondisi yang dapat memengaruhi stabilitas produk dan keutuhan kemasan, serta mencegah semua jenis pencemaran.
28. Rancangan dan penggunaan kendaraan dan perlengkapan harus bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan dan memungkinkan pembersihan dan/atau pemeliharaan yang efektif untuk menghindarkan pencemaran, penumpukan debu atau kotoran dan/atau efek merugikan terhadap produk yang didistribusikan.
29. Jika memungkinkan, hendaklah digunakan kendaraan dan perlengkapan tersendiri untuk menangani produk.
30. Alat untuk memantau kondisi di dalam kendaraan dan wadah pengiriman, misal suhu dan kelembaban, hendaklah dikalibrasi.
31. Kendaraan dan wadah pengiriman hendaklah mempunyai kapasitas yang memadai untuk penempatan secara teratur berbagai kategori produk selama pengangkutan.
- should be available according with Section 6.193 Chapter 6 Production.
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.
26. Written procedures should be in place for investigating and dealing with any violations of storage requirements, e.g. temperature violations.
- Vehicle and Equipment**
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.
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.
29. Dedicated vehicles and equipment should be used, where possible, when handling medicinal products.
30. Equipment used for monitoring conditions within vehicles and containers, e.g. temperature and humidity, should be calibrated.
31. Vehicles and containers should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of medicinal products during transportation.

32. Hendaklah tersedia tindakan pengamanan untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk dan/atau merusak kendaraan dan/atau perlengkapan, serta mencegah pencurian atau penggelapan.

Wadah Pengiriman dan Pelabelan

33. Seluruh produk hendaklah disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan efek merugikan terhadap mutu produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk pencemaran.
34. Label wadah pengiriman tidak perlu mencantumkan deskripsi lengkap mengenai identitas isinya (untuk menghalangi pencurian), namun hendaklah tetap mencantumkan informasi yang memadai mengenai kondisi penanganan dan penyimpanan serta tindakan yang diperlukan untuk menjamin penanganan yang tepat.
35. Jika pengiriman produk di luar pengendalian sistem manajemen industri farmasi, hendaklah diberi label yang mencantumkan nama dan alamat industri farmasi, kondisi pengiriman khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan. Lihat ketentuan CDOB.
36. Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penanganan wadah pengiriman yang rusak dan/atau pecah. Perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap wadah penyimpanan yang berisi produk yang mempunyai potensi bahaya.

Pengiriman

37. Pengiriman dan pengangkutan produk hendaklah dimulai hanya setelah menerima pesanan resmi atau rencana penggantian produk yang resmi dan didokumentasikan.

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.

Shipment Containers and Container Labelling

33. All medicinal products should be stored and dispatched 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.
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.
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.
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.

Dispatch

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.

38. Hendaklah dibuat catatan pengiriman produk dan minimal meliputi informasi berikut:
- tanggal pengiriman;
 - nama dan alamat perusahaan pengangkutan;
 - nama, alamat dan status penerima (misal apotek, rumah sakit, klinik);
 - deskripsi produk, meliputi nama, bentuk sediaan dan kekuatan (jika tersedia);
 - jumlah produk, misal jumlah wadah dan jumlah produk per wadah;
 - nomor bets dan tanggal daluwarsa;
 - kondisi pengangkutan dan penyimpanan yang ditetapkan; dan
 - nomor unik untuk order pengiriman.

Lihat ketentuan CDOB.

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

38. Records for the dispatch of medicinal products should be prepared and should include at least the following information:
- date of dispatch;
 - name and address of the entity responsible for the transportation;
 - name, address and status of the addressee (e.g. retail pharmacy, hospital, community clinic);
 - a description of the products including, e.g. name, dosage form and strength (if applicable);
 - quantity of the products, i.e. number of containers and quantity per container;
 - assigned batch number and expiry date;
 - applicable transport and storage conditions; and
 - a unique number to allow identification of the delivery order.
- See detailed guidelines on GDP.

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.
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.
41. Shipping validation should be conducted in order to prove that all specified storage conditions are fulfilled during the whole distribution chain.
42. Medicinal products should not be supplied after their expiry date, or so close to the expiry date.
43. Transportation and products in transit, when the warehouse also performs as center of distribution to the consumers, the pharmaceutical industry should also implement and comply with the principles of GDP.

DOKUMENTASI

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

KELUHAN

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

DOCUMENTATION

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.
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 NADFC as required.
46. Records relating to storage and distribution of medicinal products should be kept and be readily available upon request by NADFC in accordance with the GMP.
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.
48. Where the records are generated and kept in electronic form, backups should be maintained to prevent any accidental data loss.

COMPLAINT

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

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

CONTRACT ACTIVITIES

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.
51. The contract should define the responsibilities of each party including observance of the principles of GDP.
52. All contract acceptors should comply with the requirements in GDP Guidelines.
53. Subcontracting may be permissible under certain conditions subject to the written approval of the contract giver.
54. Any contract acceptor should be audited periodically.

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

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

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

PELULUSAN PARAMETRIS

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

**PELULUSAN PARAMETRIS UNTUK
PRODUK STERIL**

3. Aneks ini hanya terkait dengan bagian dari pelulusan parametris untuk pelulusan rutin produk jadi tanpa melakukan uji sterilitas. Eliminasi uji sterilitas hanya berlaku bila dapat dibuktikan bahwa semua kondisi proses sterilisasi tervalidasi yang ditetapkan sebelumnya telah dicapai.

ANNEX 13**PARAMETRIC
RELEASE****PRINCIPLE**

The definition of parametric release is a system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to parametric release.

Parametric Release should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes and the following Guidelines.

PARAMETRIC RELEASE

1. It is recognised that a comprehensive set of in-process tests and controls may provide greater assurance of the finished product meeting specification than finished product testing.
2. Parametric release may be authorised for certain specific parameters as an alternative to routine testing of finished products. Authorisation for parametric release should be given, refused or withdrawn jointly by those responsible for assessing products together with the Quality Assurance.

**PARAMETRIC RELEASE FOR STERILE
PRODUCTS**

3. This Annex is only concerned with that part of parametric release which deals with the routine release of finished products without carrying out a sterility test. Elimination of the sterility test is only valid on the basis of successful demonstration that predetermined, validated sterilising conditions have been achieved.

- 4. Uji sterilitas hanya memberikan peluang untuk mendeteksi kegagalan mayor dari sistem pemastian sterilitas karena keterbatasan statistik dari metode yang digunakan.
- 5. Pelulusan parametris dapat disahkan apabila data produksi yang menunjukkan kebenaran proses pengolahan bets sudah cukup memberikan kepastian bahwa proses yang didesain dan divalidasi untuk memastikan sterilitas produk telah dilaksanakan dalam pembuatan bets tersebut.
- 6. Pada saat ini pelulusan parametris hanya diberlakukan untuk produk yang disterilisasi akhir dalam wadah akhirnya.
- 7. Metode sterilisasi menurut persyaratan dengan penggunaan uap air, panas kering dan radiasi pengion dapat dipertimbangkan untuk memberlakukan pelulusan parametris.
- 8. Pelulusan parametris tidak dapat dipertimbangkan untuk produk yang sama sekali baru, karena riwayat hasil uji sterilitas yang memuaskan merupakan bagian dari kriteria penerimaan. Pada kasus produk baru yang hanya mengalami perubahan minor yang tidak memengaruhi kepastian sterilitas, data uji sterilitas yang sudah ada dari produk lain dapat dipertimbangkan.
- 9. Hendaklah dilakukan analisis risiko terhadap sistem pemastian sterilitas yang difokuskan pada evaluasi kemungkinan pelulusan produk yang tidak disterilkan.
- 10. Industri farmasi yang akan menerapkan pelulusan parametris hendaklah mempunyai riwayat yang memuaskan terhadap pemenuhan persyaratan CPOB.
- 11. Dalam melakukan evaluasi pemenuhan persyaratan CPOB, hendaklah dipertimbangkan riwayat ketidaksterilan produk dan perbandingan hasil uji sterilitas dari produk terkait dengan produk lain yang diproduksi dengan sistem pemastian sterilitas yang sama.
- 4. A sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system due to statistical limitations of the method.
- 5. 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.
- 6. At present parametric release can only be approved for products terminally sterilized in their final container.
- 7. Sterilization methods according to requirements using steam, dry heat and ionising radiation may be considered for parametric release.
- 8. It is unlikely that a completely new product would be considered as suitable for parametric release because a period of satisfactory sterility test results will form part of the acceptance criteria. There may be cases when a new product is only a "minor variation", from the sterility assurance point of view, and existing sterility test data from other products could be considered as relevant.
- 9. A risk analysis of the sterility assurance system focused on an evaluation of releasing non-sterilised products should be performed.
- 10. Manufacturers intending to implement parametric release should have a history of good compliance with GMP.
- 11. 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.

12. Industri farmasi yang menerapkan pelulusan parametris hendaklah memiliki seorang teknisi yang terkualifikasi dan berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan seorang ahli mikrobiologi yang terkualifikasi.
13. Desain dan validasi awal hendaklah memastikan integritasnya dipertahankan dalam semua kondisi yang relevan.
14. Sistem pengendalian perubahan hendaklah mempersyaratkan pengkajian perubahan oleh personil yang bertanggung jawab terhadap pemastian sterilitas.
15. Hendaklah disediakan sistem pengendalian kontaminasi mikroba dalam produk sebelum proses sterilisasi.
16. Tidak boleh terjadi kemungkinan tercampur produk yang sudah dengan yang belum disterilkan. Pemastian tersebut dapat dilakukan dengan pemisahan secara fisik atau sistem elektronis yang tervalidasi.
17. Catatan sterilisasi hendaklah diperiksa oleh minimal dua sistem independen untuk membuktikan pemenuhan spesifikasi proses sterilisasi. Sistem ini dapat terdiri dari dua orang atau suatu sistem komputer tervalidasi dan satu orang.
18. Data tambahan berikut hendaklah dikonfirmasi sebelum pelulusan tiap batch produk.
- Semua program perawatan dan pemeriksaan rutin sterilisator yang digunakan telah dilakukan.
 - Semua perbaikan dan modifikasi telah disetujui oleh teknisi yang berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan mikrobiologis.
 - Semua alat ukur dalam status terkalibrasi.
 - Pola muatan terkait sudah tercakup dalam validasi terakhir sterilisator yang digunakan.
12. A technician qualified and experienced in sterility assurance and a qualified microbiologist should normally be present on the site of production and sterilization.
13. The design and original validation of the product should ensure that integrity can be maintained under all relevant conditions.
14. The change control system should require review of change by sterility assurance personnel.
15. There should be a system to control microbiological contamination in the product before sterilisation.
16. There should be no possibility for mix ups between sterilised and non sterilised products. Physical barriers or validated electronic systems may provide such assurance.
17. The sterilization 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.
18. The following additional items should be confirmed prior to release of each batch of product.
- All planned maintenance and routine checks have been completed in the sterilizer used.
 - All repairs and modifications have been approved by the sterility assurance engineer and microbiologist.
 - All instrumentation was in calibration.
 - The sterilizer had a current validation for the product load processed.

19. Jika pelulusan parametris sudah diberikan, keputusan untuk pelulusan atau penolakan batch hendaklah berdasarkan spesifikasi yang telah disetujui. Ketidaksesuaian spesifikasi pelulusan parametris tidak dapat digantikan oleh uji sterilitas yang memenuhi syarat.
19. Once parametric release has been granted, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a pass of a sterility test.

ANEKS 14**MANAJEMEN RISIKO
MUTU****PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP
APLIKASI**

Aneks ini mengacu pada pedoman Manajemen Risiko Mutu dan memberi pedoman mengenai pendekatan sistematis terhadap Manajemen Risiko Mutu dan kemudahan bagi pemenuhan CPOB dan persyaratan mutu lain. Ini mencakup prinsip yang digunakan dan beberapa pilihan proses, metode dan perangkat yang dapat digunakan pada saat menerapkan pendekatan Manajemen Risiko Mutu secara formal.

PENDAHULUAN

1. Meskipun terdapat beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu di industri farmasi saat ini, namun ruang lingkupnya terbatas dan tidak mewakili keseluruhan kontribusi yang dapat diberikan manajemen risiko.

Selain itu, bahwa sistem mutu adalah penting telah diakui oleh industri farmasi dan terbukti bahwa Manajemen Risiko Mutu merupakan komponen yang berharga dalam suatu sistem mutu yang efektif.

2. Secara umum ke dipahami bahwa risiko adalah kombinasi kemungkinan terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Namun demikian adalah sulit mencapai pemahaman bersama di antara kepelbagaian pihak yang berkepentingan dalam mengaplikasi manajemen risiko , karena masing-masing pihak mungkin memiliki persepsi kerusakan potensial yang berbeda,

ANNEX 14**QUALITY RISK
MANAGEMENT****FOREWORD AND SCOPE OF
APPLICATION**

This Annex corresponds to 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.

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 stakeholders is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place a different probability on each harm occurring and attribute different severities

memberikan nilai probabilitas yang berbeda dan tingkat keparahan yang berbeda bagi tiap kerusakan yang terjadi.

Terkait dengan obat, walaupun terdapat kepelbagaiannya pihak yang berkepentingan, termasuk pasien dan praktisi kesehatan juga industri dan pemerintah, perlindungan terhadap pasien mutlak dipertimbangkan sebagai yang terpenting dalam penilaian risiko terhadap mutu produk

3. Adalah wajar bila pembuatan dan penggunaan obat termasuk komponennya, mengandung risiko pada tingkat yang berbeda. Risiko terhadap mutu hanyalah salah satu komponen dari keseluruhan risiko.

Penting untuk dipahami bahwa mutu produk hendaklah dipertahankan selama siklus-hidup produk agar atribut penting bagi mutu produk tetap konsisten dengan yang digunakan dalam uji klinis.

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

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

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

to each harm.

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. 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.

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.

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.

Effective Quality Risk Management can facilitate better and more informed decisions, can provide NADFC with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks and can beneficially affect the extent and level of direct NADFC oversight.

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

Pedoman ini secara spesifik memberikan prinsip dan beberapa perangkat Manajemen Risiko Mutu yang memungkinkan pengambilan keputusan yang efektif dan konsisten berdasarkan penilaian risiko, baik oleh Badan POM maupun industri, terkait mutu bahan aktif obat dan produk jadi selama siklus hidup produk.

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

RUANG LINGKUP

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

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

4. The purpose of this guideline is to offer a systematic approach to Quality Risk Management.

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 NADFC and industry, regarding the quality of active pharmaceutical ingredients and medicinal products across the product lifecycle.

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. 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 the NADFC.

SCOPE

7. This guideline provides principles and tools for Quality Risk Management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality.

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 pengkajian risiko mutu hendaklah setara dengan tingkat risiko yang ditimbulkan.

PROSES UMUM MANAJEMEN RISIKO MUTU

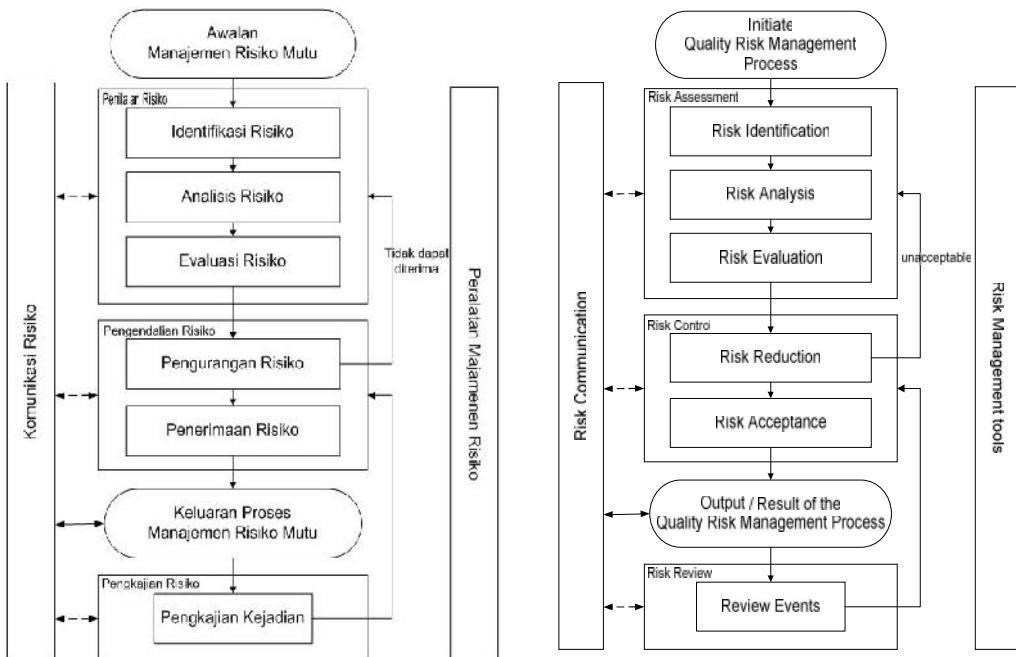
9. Manajemen Risiko Mutu adalah proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu produk jadi sepanjang siklus-hidup. Model untuk Manajemen Risiko Mutu diuraikan dalam diagram (Gambar 1). Model lain dapat digunakan. Penekanan pada tiap komponen diagram mungkin berbeda pada satu kasus dengan kasus lain, tetapi proses yang tangguh akan menyatukan semua elemen pada tingkat rincian yang setara dengan risiko yang spesifik.

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.

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

Bagan pengambilan keputusan tidak ditunjukkan dalam diagram di atas karena keputusan dapat terjadi pada tahap manapun di dalam proses. Keputusan dapat kembali ke langkah sebelumnya dan mencari informasi lebih jauh, untuk menyesuaikan pengkajian model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang suatu keputusan. Catatan: "tidak dapat diterima" dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada persyaratan peraturan, perundang-undangan atau regulasi, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

Tanggung Jawab

10. Aktivitas Manajemen Risiko Mutu biasanya, tetapi tidak selalu dilakukan oleh tim interdisipliner. Ketika tim dibentuk, hendaklah disertakan tenaga ahli dari bidang yang sesuai (misal unit mutu, pengembangan bisnis, teknik,

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.

Responsibilities

10. 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, regulatory affairs, production operations,

registrasi, produksi, penjualan dan pemasaran, hukum, statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses Manajemen Risiko Mutu.

Pengambil keputusan hendaklah:

- Bertanggung jawab untuk mengoordinasi Manajemen Risiko Mutu lintas fungsi dan departemen yang berbeda dalam organisasi mereka; dan
- Memastikan bahwa proses Manajemen Risiko Mutu telah ditetapkan, dijabarkan dan dikaji dan memiliki sumber daya yang layak dan cukup.

Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu

11. Manajemen Risiko Mutu hendaklah mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memberi kemudahan dan membuat pengambilan keputusan lebih baik secara ilmiah dalam hal risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses Manajemen Risiko Mutu mencakup hal berikut:
 - Tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko.
 - Kumpulkan latar belakang informasi dan/ atau data bahaya potensial, ancaman atau pengaruh pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko.
 - Tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan.
 - Tetapkan batas waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

Penilaian Risiko

12. Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan

sales and marketing, legal, statistics and clinical) in addition to individuals who are knowledgeable about the Quality Risk Management process.

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

11. 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

12. 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 yang diuraikan dengan baik. Ketika risiko yang dimaksud telah diuraikan dengan baik, perangkat manajemen mutu yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk mengarahkan pertanyaan tentang risiko akan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menguraikan secara jelas risiko untuk tujuan penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:

1. Apa yang mungkin menjadi salah?
 2. Probabilitas akan terjadi kesalahan?
 3. Apa konsekuensi yang mungkin terjadi (tingkat keparahan)?
13. Identifikasi risiko adalah informasi yang digunakan secara sistematis untuk mengidentifikasi bahaya menyangkut risiko yang dipersoalkan atau deskripsi masalah. Informasi terdiri dari riwayat data, analisis secara teoritis, opini yang ada dan kepedulian pemangku kepentingan. Identifikasi risiko dengan mengajukan pertanyaan "Apa yang mungkin menjadi salah?", termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi. Hal ini merupakan dasar untuk langkah selanjutnya dalam proses Manajemen Risiko Mutu.
14. Analisis risiko adalah estimasi terhadap risiko terkait bahaya yang diidentifikasi. Hal tersebut merupakan proses kualitatif atau kuantitatif dari kemungkinan terjadi tingkat keparahan bahaya. Dalam beberapa perangkat manajemen risiko, kemampuan untuk mendekripsi bahaya, juga faktor dalam mengestimasi risiko.
15. Evaluasi risiko membandingkan risiko yang sudah diidentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditentukan. Tiga pertanyaan dasar di atas dipakai sebagai kekuatan pembuktian dalam evaluasi risiko.
16. Dalam melakukan penilaian risiko yang efektif, ketangguhan data sangat penting karena hal tersebut menentukan mutu keluaran.
- 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)?
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. In doing an effective risk assessment, the robustness of the data set is important because it determines the quality of the output.

Pengungkapan asumsi dan sumber yang layak atas ketidakpastian akan menambah kepercayaan terhadap keluaran dan/atau membantu mengidentifikasi keterbatasannya.

Ketidakpastian disebabkan oleh kombinasi dari pengetahuan yang tidak lengkap tentang proses dan variabilitas baik yang terduga maupun yang tidak terduga.

Sumber yang khas atas ketidakpastian termasuk kesenjangan dalam pengetahuan ilmu kefarmasian dan pemahaman proses, sumber kerusakan (misal: kegagalan proses, sumber variabilitas) dan probabilitas pendekripsi masalah.

17. Keluaran penilaian risiko dapat berupa perkiraan kuantitatif risiko ataupun deskripsi kualitatif tentang rentang risiko.

Jika risiko diungkapkan secara kuantitatif, gunakan probabilitas numeris.

Sebagai alternatif, risiko dapat diungkapkan menggunakan deskripsi kualitatif, seperti "tinggi", "sedang" atau "rendah", yang hendaklah didefinisikan serinci mungkin.

Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut deskripsi peringkat risiko.

Dalam penilaian risiko secara kuantitatif, estimasi risiko memberikan kemungkinan konsekuensi spesifik, dengan menetapkan sebelumnya kondisi yang akan menimbulkan risiko.

Jadi, perkiraan risiko secara kuantitatif berguna untuk konsekuensi tertentu pada suatu waktu.

Cara lain, beberapa perangkat manajemen risiko menggunakan sebuah perhitungan risiko relatif untuk

Revealing assumptions and reasonable sources of uncertainty will 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.

17. 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

mengombinasikan tingkat yang berjengang antara tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan.

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

Pengendalian Risiko

18. Pengendalian risiko mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko hendaklah sebanding dengan signifikan risiko. Pemutus keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.

19. Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:

- Apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
- Apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
- Apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
- Apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?

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

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

Proses yang memperbaiki kemampuan deteksi bahaya serta risiko mutu mungkin dapat juga digunakan sebagai

probability into an overall estimate of relative risk.

The intermediate steps within a scoring process can sometimes employ quantitative risk estimation.

Risk Control

18. 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.

19. 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?

20. 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.

bagian dari strategi untuk mengendalikan risiko.

Implementasi tindakan pengurangan risiko dapat memunculkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada.

Karena itu, mungkin perlu mengkaji ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.

21. Risiko yang dapat diterima adalah suatu keputusan untuk menerima risiko.

Penerimaan risiko dapat menjadi sebuah keputusan formal untuk menerima sisa risiko atau hal tersebut dapat menjadi keputusan pasif di mana sisa risiko tidak ditetapkan

Bagi beberapa tipe kerusakan, bahkan penerapan Manajemen Risiko Mutu terbaik pun mungkin tidak dapat menghilangkan risiko secara keseluruhan.

Dalam keadaan seperti ini, mungkin dapat diterima bahwa strategi Manajemen Risiko Mutu yang sesuai telah diterapkan dan risiko mutu tersebut dikurangi sampai pada suatu tingkat tertentu (yang dapat diterima).

Tingkat (tertentu) yang dapat diterima ini akan bergantung pada berbagai parameter serta hendaklah diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

Komunikasi Risiko

22. Komunikasi risiko adalah proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pembuat keputusan dan pihak lain.

Pihak terkait dapat mengomunikasikan pada tingkat mana saja dari proses manajemen mutu (lihat Gambar.1: garis putus-putus).

Keluaran/hasil akhir proses Manajemen

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.

21. 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.

Risk Communication

22. 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

Risiko Mutu hendaklah dikomunikasikan dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh).

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

Informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, tingkat deteksi atau aspek risiko lain terhadap mutu.

Komunikasi tidak perlu dilakukan untuk masing-masing dan tiap penerimaan risiko.

Komunikasi antara industri dan Badan POM terkait keputusan Manajemen Risiko Mutu mungkin dilaksanakan melalui jalur yang ada seperti yang ditetapkan dalam regulasi dan pedoman.

Kajian Risiko

23. Manajemen risiko hendaklah menjadi proses manajemen mutu yang berkesinambungan. Hendaklah diterapkan mekanisme untuk meninjau atau memantau kejadian (yang menimbulkan risiko).
24. Keluaran/hasil proses manajemen risiko hendaklah dikaji untuk mencatat penggunaan pengetahuan dan pengalaman baru.

Ketika proses Manajemen Risiko Mutu telah dimulai, proses tersebut hendaklah dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan Manajemen Risiko Mutu awal, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar penyebab masalah dari investigasi penyimpangan, penarikan kembali produk jadi).

Management process should be appropriately communicated and documented (see Fig. 1: solid arrows).

Communications might include those among interested parties; e.g., the NADFC and industry, industry and the patient, within a company, industry or the NADFC, 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 NADFC, communication concerning Quality Risk Management decisions might be effected through existing channels as specified in regulations and guidances.

Risk Review

23. Risk management should be an ongoing part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented.
24. 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).

Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko.

Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

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 (MRM)

25. Manajemen Risiko Mutu mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. MRM menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta dapat diulang dalam menyelesaikan langkah proses Manajemen Risiko Mutu berdasarkan pengkajian pengetahuan terkini tentang penilaian probabilitas, tingkat keparahan dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko.

26. Secara tradisional, risiko mutu telah dinilai dan dikelola melalui berbagai cara yang informal (empiris dan/atau prosedur internal) berdasarkan misal, kumpulan data observasi, tren, dan informasi lain.

Pendekatan seperti ini dilakukan terus memberikan informasi berguna yang dapat mendukung topik seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya.

27. Di samping itu, industri farmasi dan Badan POM dapat menilai dan mengelola risiko dengan menggunakan perangkat manajemen risiko dan/atau prosedur internal (misal, prosedur tetap).

Berikut ini adalah beberapa saja daftar perangkat tersebut:

- Metode dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets, dll*)
- *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*
- *Failure Mode, Effects and*

RISK MANAGEMENT METHODOLOGY

25. 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.

26. 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 complaints, quality defects, deviations and allocation of resources.

27. Additionally, the pharmaceutical industry and NADFC 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*

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Criticality Analysis (FMECA)</i> ➤ <i>Fault Tree Analysis (FTA)</i> ➤ <i>Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)</i> ➤ <i>Hazard Operability Analysis (HAZOP)</i> ➤ <i>Preliminary Hazard Analysis (PHA)</i> ➤ Penyaringan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko ➤ <i>Perangkat statistik pendukung</i> <p>28. Mungkin sesuai untuk menggunakan perangkat tersebut di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif obat dan produk jadi. Metode Manajemen Risiko Mutu dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian Risiko Probabilistik). Pemakaian gabungan keduanya memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi aplikasi prinsip Manajemen Risiko Mutu.</p> <p>29. Tingkat keketatan dan formalitas Manajemen Risiko Mutu hendaklah merefleksikan pengetahuan yang ada dan sepadan dengan kompleksitas dan/ atau tingkat kekritisan masalah yang dituju.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Analysis (FMECA)</i> ➤ <i>Fault Tree Analysis (FTA)</i> ➤ <i>Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)</i> ➤ <i>Hazard Operability Analysis (HAZOP)</i> ➤ <i>Preliminary Hazard Analysis (PHA)</i> ➤ Risk ranking and filtering ➤ Supporting statistical tools <p>28. 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.</p> <p>29. 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.</p> |
|--|--|

INTEGRASI MANAJEMEN RISIKO MUTU KE DALAM KEGIATAN INDUSTRI DAN BADAN POM

30. Manajemen Risiko Mutu adalah suatu proses yang menunjang pengambilan keputusan praktis dan berdasarkan kajian ilmiah bila diintegrasikan ke dalam sistem mutu.

Seperti yang telah diuraikan pada paragraf pendahuluan, penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat tidak meniadakan keharusan industri untuk mematuhi persyaratan Badan POM.

Namun, Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik dan lebih informatif, lebih meyakinkan Badan POM bahwa industri mampu mengelola risiko

INTEGRATION OF QUALITY RISK MANAGEMENT INTO INDUSTRY AND NADFC OPERATIONS

30. 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 NADFC requirements.

However, effective Quality Risk Management can facilitate better and more informed decisions, can provide NADFC with greater assurance of a company's ability to deal with potential

potensial dan dapat memengaruhi tingkat dan jangkauan pengawasan langsung Badan POM.

Sebagai tambahan, Manajemen Risiko Mutu dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.

31. Pelatihan personil industri dalam proses Manajemen Risiko Mutu menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan keluaran Manajemen Risiko Mutu.
32. Manajemen Risiko Mutu hendaklah diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.
33. Beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu dalam kegiatan dan aktivitas industri:
 - Pengembangan
 - Fasilitas, peralatan dan sarana penunjang
 - Manajemen bahan
 - Produksi
 - Pengujian di laboratorium dan uji stabilitas
 - Pengemasan dan pelabelan
34. Contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu dalam fungsi pengawasan Badan POM:
 - Aktivitas inspeksi dan penilaian
31. Training of industry personnel in Quality Risk Management processes provides for greater understanding of decision-making processes and builds confidence in Quality Risk Management outcomes.
32. Quality Risk Management should be integrated into existing operations and documented appropriately.
33. Examples of Quality Risk Management for industry operations and activities:
 - Development
 - Facility, equipment and utilities
 - Materials management
 - Production
 - Laboratory control and stability testing
 - Packaging and labeling
34. Example of quality risk management in NADFC operations:
 - Inspection and assessment activities

risks, and might affect the extent and level of direct NADFC oversight.

In addition, Quality Risk Management can facilitate better use of resources by all parties.

GLOSARIUM

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

Aferesis (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Aferesis Platelet (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Agens Biologi (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Akurasi

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

Alat Penghubung Steril

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

Analisis Risiko

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

GLOSSARY

For the purpose of the Guidelines, the following definitions are used. They may have different meanings in other contexts.

Apheresis (in Manufacture of Blood Products)

Process by which one or more blood components is selectively obtained from a donor by withdrawing whole blood, separating it by centrifugation or filtration into its components, and returning those not required to the donor.

Platelets Apheresis (in Manufacture of Blood Products)

The procedure in which blood is removed from the donor, a platelet concentrate is separated, and the remaining formed elements and residual plasma are returned to the donor.

Biological Agents (in Manufacture of Biological Products)

Microorganisms, including genetically engineered microorganisms, cell cultures and endoparasites, whether pathogenic or not.

Accuracy

The closeness of the result obtained, during measurement or analysis, to the true value. Bias is a systematic deviation from the true value.

Sterile Connecting Device

A device that connects two tubes without breaching the sterility of their interior.

Risk Analysis

1. Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.
2. The estimation of the risk associated with the identified hazards.

Area Pendukung

Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

Area Terkendali (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

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

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

Audit Mutu

Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

Bahan

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif obat dan eksipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

Bahan Awal

Semua bahan, baik yang berkhasiat atau tidak berkhasiat, yang berubah atau tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan obat walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal di dalam produk ruahan.

Ancillary Areas

Supporting areas within the manufacturing facility excluding production, quality control laboratory, storage and administration office areas; for example canteen, lockers, gowning room, change room, workshop, animal house and laundry.

Controlled Area (in Manufacture of Biological Products)

An area constructed and operated in such a way that some attempt is made to control the introduction of potential contamination and the consequences of accidental release of living organisms.

Product Specification File (in Manufacture of Products for Clinical Trial)

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.

Quality Audit

An independent examination and assessment of all or part of quality system with the spesific purpose of improving it.

Material

A general term used to denote starting materials (active pharmaceutical ingredients and excipients), reagents, solvents, process aids, intermediates, packaging materials and labelling materials

Starting Material

All substances whether active or inactive, whether they remain 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/Produk yang Dipulihkan

Sebagian atau seluruh bahan/produk dari batch sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam batch lain pada tahap produksi tertentu.

Bahan Pengemas

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan obat, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas disebut primer atau sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat akan menjadi zat aktif obat tersebut.

Bahan tersebut bertujuan untuk menghasilkan khasiat farmakologi atau memberikan efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau Pencegahan penyakit, atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan Pembungkus (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

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

Bahan Ruahan (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Bahaya

Sumber yang berpotensi menimbulkan kerusakan (pada kesehatan).

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.

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.

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.

Packaging Material (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)

One or more receptacles and any other components necessary for the receptacles to perform the containment and other safety functions.

Disposable receptacles made of glass or other suitable substances, while other components may consist of lead container for radiation shielding, styrofoam, can, and box or drum.

Bulk Material (in Manufacture of Blood Products)

Plasma, powder, paste or liquid material prepared by the fractionation of pooled plasma.

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 bahan produksi obat.

Baku Pembanding

Suatu bahan seragam yang otentik untuk digunakan dalam pengujian kimia dan fisika tertentu, di mana dibandingkan dengan sifat suatu produk yang diuji, dan memiliki tingkat kemurnian yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Baku Pembanding dikelompokkan menjadi Baku Pembanding Primer dan Baku Pembanding Sekunder atau Baku Kerja.

Baku Pembanding Primer

Bahan yang diterima secara luas memiliki mutu yang tepat dalam suatu konteks yang ditentukan, di mana nilainya dapat diterima tanpa harus membandingkan lagi dengan zat kimia lain apabila digunakan sebagai baku penetapan kadar.

Baku Pembanding Sekunder

Suatu bahan yang karakteristiknya ditetapkan berdasarkan perbandingan dan/atau dikalibrasi terhadap baku pembanding primer. Tingkat karakterisasi dan pengujian baku pembanding sekunder mungkin lebih kecil dari baku pembanding primer. Definisi ini berlaku juga untuk beberapa bahan yang dikategorikan sebagai baku kerja.

Bangunan dan Fasilitas

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat.

Bank Sel Induk (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Biakan sel dengan ciri lengkap yang disimpan ke wadah dalam suatu operasi

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).

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

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.

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".

Premises

Building and facilities required to enhance manufacturing of medicinal products.

Master Cell Bank (in Manufacture of Biological Products)

A culture of fully characterised cells distributed into containers in a single

tunggal setelah diproses sedemikian rupa untuk memastikan homogenitasnya dan disimpan pada kondisi yang tepat agar stabil. Bank sel induk lazimnya disimpan pada suhu minus 70°C atau kurang.

Bank Sel Kerja

Baikan sel yang berasal dari Bank Sel Induk dan dimasukkan untuk penggunaan dalam produksi biakan sel selanjutnya. Bank Sel Kerja lazimnya disimpan pada suhu - 70°C atau kurang.

Bapeten

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

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

Batas Bertindak

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

Batas Waspada

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

Bejana Kriogenis (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

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.

operation, processed together in such a manner as to ensure uniformity and stored in such a manner as to ensure stability. A master cell bank is usually stored at -70°C or lower.

Working Cell Bank

A culture of cell derived from the master cell bank and intended for use in the preparation of production of cell cultures. The working cell bank is normally stored at - 70°C or lower.

Bapeten

The Nuclear Energy Regulatory Agency is a non-ministerial institution of the Government operating under and reporting directly to the President of the Republic of Indonesia.

The agency controls all the activities related to the utilization of nuclear energy in Indonesia as regulated by the Indonesian law, authorization from the government and through inspection according to the existing regulation.

Action Limit

Established criteria, requiring immediate follow-up and corrective action if exceeded.

Alert Limit

Established criteria giving early warning of potential drift from normal conditions which are not necessarily grounds for definitive corrective action but which require follow-up investigation.

Cryogenic Vessel (in Manufacture of Medicinal Gases)

A static or mobile thermally insulated container designed to contain liquefied or cryogenic gases. The gas is removed in gaseous or liquid form.

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.

Biogenerator (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Bundel Silinder (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Bungkusan (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Catatan Sesi (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Area Terkungkung (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

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

Biogenerator (in Manufacture of Blood Products)

A contained system, such as the fermenter, into which biological agents are introduced together with other materials in order to effect their multiplication or their production of other substances by reaction with the other materials. Biogenerators are generally equipped with devices for regulation, control, connection, material addition and material withdrawal.

Cylinder Bundle (in Manufacture of Medicinal Gases)

An assembly of cylinders, which are fastened together in a frame and interconnected by a manifold, transported and used as a unit.

Package (in Manufacture of Radio-pharmaceuticals)

The complete product after packaging process. The package consist of radiopharmaceutical content, packaging material and radiation shielding, that comply to safety standard of transportation and ready for distribution.

Session Record (in Manufacture of Blood Products)

Record(s) which link relevant details of the collection or retrieval session directly to the donation number, and contains information linking critical material used to the donor.

Contained Area (in Manufacture of Biological Products)

An area constructed and operated in such a way and equipped with air handling and filtration in order to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.

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

mengikuti peraturan nasional dan internasional.

Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)
Darah utuh yang diambil dari seorang donor tunggal dan diproses untuk tujuan transfusi atau pembuatan produk darah.

Diluluskan atau Disetujui

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

Dispensing

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

Ditolak

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

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

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

Dokumentasi

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

Donor (dalam Pembuatan Produk Darah)
Seseorang dengan kesehatan normal dan riwayat medis baik yang dengan sukarela memberikan darah atau plasma untuk tujuan terapi.

Eksipien

Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk:

- membantu dalam memroses sistem pengantaran obat selama pembuatan obat tersebut;
- melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*),

and international regulations.

Blood (in Manufacture of Blood Products)
Whole blood collected from a single donor and processed either for transfusion or further manufacturing.

Released or Passed

The status of materials or products which are permitted to be used for processing, packaging or distribution.

Dispensing

Activity of material weighing, counting and issuing for production use.

Rejected

The status of materials or products which are not permitted to be used for processing, packaging or distribution.

Order (particularly in Manufacture of Products for Clinical Trial)

Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational medicinal product(s).

Documentation

All written procedures, instruction and records involved in the manufacture of medicinal products.

Donor (In Manufacture of Blood Products)

A person in normal health with a good medical history who voluntarily gives blood or plasma for therapeutic use.

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;

- atau akseptabilitas pasien;
- membantu identifikasi produk; atau
 - meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.
- Eluat Generator Radionuklida** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)
Larutan yang mengandung radionuklida anak yang diperoleh dari elusi generator radioisotop.
- Elusi** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)
Suatu metode untuk mengeluarkan zat teradsorpsi dari bahan padat pengadsorpsi (seperti resin penukar ion) dengan menggunakan cairan.
- Enclosure** (dalam Pembuatan Radiofarmaka; lihat juga **Glove Box**)
Suatu struktur yang terdiri dari ruangan yang dikungkung untuk maksud tertentu.
- Endotoxin**
Bagian dari membran luar dinding sel bakteri Gram negatif, dan suatu molekul kompleks dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari lipid A, inti polisakarida (lipopolisakarida) dan rantai antigenik spesifik-O, yang menimbulkan demam apabila diinjeksikan ke dalam tubuh manusia atau mamalia lain. Lihat juga **Pirogen**.
- Evakuasi** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)
Menghilangkan sisa gas yang terdapat dalam wadah dengan cara memvakumkan.
- Evaluasi Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)
Perbandingan risiko yang diestimasi terhadap risiko yang diketahui kriteria risikonya menggunakan skala kuantitatif atau kualitatif untuk menetapkan signifikansi risiko.
- Faktor VIII yang Dikriopresipitasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)
Sediaan mentah mengandung Faktor VIII yang diperoleh dari unit tunggal (atau
- assist in product identification; or
➤ enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug during storage or use
- Radionuclide Generator Eluate** (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)
Solution containing daughter radionuclide obtained from elution of radioisotope generator.
- Elution** (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)
A method of "washing off" an adsorbed substance from a solid adsorbing matter (such as ion-exchange resin) with a liquid.
- Enclosure** (in Manufacture of Radiopharmaceuticals; see also **Glove Box**)
A structure consisting of an area that has been enclosed for some purpose.
- Endotoxin**
A part of the outer membrane of the cell wall of Gram negative bacteria and a complex molecules of high molecular weight consisting of lipid A, polysaccharide core (lipopolysaccharide) and O-specific antigenic chains, causing fever when injected into human and other mammals. See also **Pyrogen**.
- Evacuate** (in Manufacture of Medicinal Gases)
To remove the residual gas in a container by pulling a vacuum on it.
- Risk Evaluation** (in Quality Risk Management)
The comparison of the estimated risk to given risk criteria using a quantitative or qualitative scale to determine the significance of the risk.
- Cryoprecipitated Factor VIII** (in Manufacture of Blood Products)
A crude preparation containing factor VIII that is obtained from single units (or small

kumpulan kecil) plasma darah yang diperoleh dari darah utuh atau dengan cara plasmaferesis, melalui proses yang melibatkan pembekuan, pencairan kembali dan presipitasi.

Fasilitas (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Fasilitas Fraksinasi (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas ke mana plasma yang ditentukan untuk fraksinasi lanjut diangkut.

Fasilitas Tersendiri

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

Fasilitas Tetap (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Gas (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Gas Bertekanan (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Gas Cair (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

pools) of blood plasma derived either from whole blood or by plasmapheresis, by means of process involving freezing, thawing and precipitation.

Facilities (in Manufacture of Blood Products)

Any area used for the collection, processing, compatibility testing, storage or distribution of blood and Blood components.

Fractionation Facility (in Manufacture of Blood Products)

The facility to which plasma designated for further fractionation is transported.

Dedicated Facility

Room(s) with attendant equipment and services, including air handling, used only for the manufacture of one product or a closely related group of products. Equipment may be similarly "dedicated".

Fixed Site (in Manufacture of Blood Products)

Licensed premises, with a designated street address, undertaking a step(s) in the manufacture of product.

Gas (in Manufacture of Medicinal Gases)

A substance or a mixture of substances that is completely gaseous at 1,013 bar (101,325 kPa) and plus 15°C or has a vapour pressure exceeding 3 bar (300 kPa) at plus 50°C.

Compressed Gas (in Manufacture of Medicinal Gases)

A gas which when packaged under pressure is entirely gaseous at minus 50°C.

Liquefied gas (in Manufacture of Medicinal Gases)

A gas which when packaged under pressure, is partially liquid (gas over a liquid) at minus 50°C.

Gas Kriogenis (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Gas Medisinal

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

Gas Ruahan (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Gas Yang Dapat Dicairkan (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Generator Radionuklida (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Glove Box (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Cryogenic Gas (in Manufacture of Medicinal Gases)

Gas which liquefies at 1.013 bar at temperature below minus 150°C.

Medicinal gas

Any gas or mixture of gases intended to be administered to patients for therapeutic, diagnostic or prophylactic purposes using pharmacological action and classified as a medicinal product.

Bulk Gas (in Manufacture of Medicinal Gases)

Any gas intended for medicinal use, which has completed all processing up to but not including final packaging.

Liquefiable Gases (in Manufacture of Medicinal Gases)

Gases that, at the normal filling temperature and pressure, remain as a liquid in the cylinder.

Radionuclide Generator (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)

A system in which a daughter radionuclide (having a short half life) is separated by elution or by other means from the parent radionuclide (having a long half life) and later used for production of a radiopharmaceutical preparation.

Glove Box (in Manufacture of Radio-pharmaceuticals)

- (1) Closed box either gas-tight or provided with negative pressure mostly made of transparent synthetic material in which certain radioactive substances, e.g. tritium or plutonium, can be handled without danger by means of gloves reaching into the box.
- (2) Enclosure used to confine and contain hazardous materials with operator access by means of gloved portals or other limited openings.

Hasil Nyata

Jumlah sebenarnya yang dihasilkan pada tiap tahap produksi obat dari sejumlah tertentu bahan awal yang digunakan.

Hasil Standar

Jumlah yang telah ditetapkan oleh produsen yang hendaknya dicapai pada tiap tahap produksi suatu produk obat tertentu.

Hasil Teoritis

Jumlah yang seharusnya dihasilkan pada tiap tahap produksi obat tertentu, dihitung berdasarkan jumlah komponen yang digunakan, apabila tidak terjadi kehilangan atau kekeliruan selama produksi.

Higiene Perorangan

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

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

Hot Laboratory dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Identifikasi Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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

Actual Yield

The quantity that is actually produced at any phase of production of a particular medicinal product from a given amount of ingredient.

Standard Yield

The quantity established by the manufacturer that should be obtained at any phase of production of a particular medicinal product.

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.

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.

Hot Cell (in Manufacture of Radio-pharmaceuticals)

Highly shielded tight casing in which highly radioactive substances can be remotely handled by manipulators observing the processes through lead-glass windows so that there is no hazard to personnel.

Hot Laboratory (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)

Laboratory designed for the safe handling of highly radioactive substances. It generally contains one or several hot cells.

Risk Identification (in Quality Risk Management)

The systematic use of information to identify potential sources of harm (hazards) referring to the risk question or problem description.

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

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

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

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

Inspeksi Diri

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

Investigator (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

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

Iradiasi (dalam Pembuatan Produk darah)

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

Izin Edar Obat

Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan POM yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta

Maximum Theoretical Residual Impurity (in Manufacture of Medicinal Gases)

Gaseous impurity coming from a possible retro-pollution and remaining after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.

Manufacturer/Importer of Investigational Medicinal Products (Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

Any holder of the authorisation to manufacture/import investigational medicinal products for clinical trial.

Self Inspection

An audit carried out by people from within the organization to ensure compliance with GMP and regulatory requirements.

Investigator (in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

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.

Irradiation (in Manufacture of Blood Products)

A process intended to produce sterile goods, or reduction of the probability of the presence of viable micro-organisms to an acceptable level, or used to prevent GVH disease by decreasing the number of viable T lymphocytes by means of ionizing radiation.

Marketing Authorization

A legal document issued by the NAFDC 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.

masa simpan dari produk tersebut.

Kalibrasi

Serangkaian tindakan pada kondisi tertentu untuk menentukan tingkat kesamaan nilai yang diperoleh dari sebuah alat atau sistem ukur, atau nilai yang di-representasikan dari pengukuran bahan dan membandingkannya dengan nilai yang telah diketahui dari suatu acuan standar pada kondisi tertentu.

Karantina

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

Kasus Terburuk

Suatu kondisi atau kesatuan kondisi yang meliputi batas atas dan bawah dari proses dan kondisi kerja, yang tertuang dalam prosedur tetap yang memberikan kemungkinan kegagalan pada produk atau proses apabila dibandingkan dengan kondisi ideal. Namun kondisi ini tidak harus mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Katup (dalam Pembuatan Gas Medisinal)
Alat untuk membuka dan menutup wadah.

Katup Retensi Tekanan Minimum (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Katup Satu-arah (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Katup yang didesain untuk aliran sistem satu arah saja.

Kegiatan Ketersamaran (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Prosedur di mana satu pihak atau lebih dalam proses uji klinis dijaga agar tidak menyadari *treatment assignment(s)* yang

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 known values of a reference standard.

Quarantine

The status of materials or products set apart physically or by system while awaiting a decision for rejection or release for processing, packaging or distribution.

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.

Valve (in Manufacture of Medicinal Gases)
Device for opening and closing containers

Minimum Pressure Retention Valve (in Manufacture of Medicinal Gases)

Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.

Non-return Valve (particularly in Manufacture of Medicinal Gases)

Valve which permits flow in one direction only.

Blinding (in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually

diberikan. Kegiatan ketersamaran tunggal biasanya mengacu pada subyek tidak menyadari dan kegiatan ketersamaran ganda apabila subyek, penyelidik, pemantau uji dan pada beberapa kasus analis data tidak menyadari *treatment assignment(s)* yang diberikan.

Detektabilitas (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Kemampuan menemukan atau menentukan keadaan, keberadaan, atau fakta *hazard*.

Kemasan Langsung (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Wadah atau bentuk kemasan lain yang bersentuhan langsung dengan produk obat atau obat untuk investigasi.

Kemasan Luar

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

Kepekaan (Sensitivitas)

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

Kerusakan (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Kerusakan bagi kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi akibat penurunan mutu atau ketersediaan produk.

Kit Radiofarmaka

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

Kode Randomisasi (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Suatu daftar di mana perlakukan yang

refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

Detectability (in Quality Risk Management)

The ability to discover or determine the existence, presence, or fact of a hazard.

Immediate Packaging (particularly in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

The container or other form of packaging immediately in contact with the pharmaceutical or investigational medicinal product.

Outer Packaging

The packaging into which the immediate container is placed.

Sensitivity

A term defining the limit of detectable specific reactions using reagents or test systems. The document specifies levels of sensitivity which must be achieved.

Harm (in Quality Risk Management)

Damage to health, including the damage that can occur from loss of product quality or availability.

Kit for radiopharmaceutical preparation

In general, a vial containing the nonradionuclide components of a radiopharmaceutical preparation, usually in the form of a sterilized, validated product to which the appropriate radionuclide is added or in which the appropriate radionuclide is diluted before medical use.

Randomisation Code (particularly in Manufacture of Products for Clinical Trial)

A listing in which the treatment assigned to

diberikan kepada masing-masing subyek dari proses randomisasi teridentifikasi.

Komponen Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)

Komponen darah terapeutik (sel darah merah, sel darah putih, plasma, platelet) yang disiapkan dengan cara sentrifugasi, filtrasi dan pembekuan menggunakan metodologi bank darah konvensional.

Komunikasi Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Menyebarluaskan informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara para pembuat keputusan dan pemangku kepentingan lain.

Kontaminasi silang

Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi Desain (KD)

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

Kualifikasi Instalasi (KI)

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

Kualifikasi Kinerja (KK)

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

Kualifikasi Operasional (KO)

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

each subject from the randomisation process is identified.

Blood Component (in Manufacture of Blood Products)

Therapeutic components of blood (red cells, white cells, plasma, platelets) that can be prepared by centrifugation, filtration, and freezing using conventional blood bank methodology.

Risk Communication (in Quality Risk Management)

The sharing of information about risk and risk management between the decision maker and other stakeholders.

Cross-contamination

Contamination of a material or a product with another material or product.

Design Qualification (DQ)

The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

Installation Qualification (IQ): Provides documented verification that all key aspects of the installation of equipment adhere to the approved design intentions, and are in accordance with the advice of the manufacturer.

Performance Qualification (PQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.

Operational Qualification (OQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

Kultur Sel (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Leukaferesis (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Leukosit (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Linearitas (metode analisis)

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

Lot

Bagian tertentu dari suatu batch yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

Lot Benih Induk (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Cell Culture (in Manufacture of Biological Products)

The result from the *in-vitro* growth of cells isolated from multi cellular organisms.

Leukapheresis (in Manufacture of Blood Products)

The procedure in which blood is removed from the donor, a leukocyte concentrate is separated, and the remaining formed elements and residual plasma are returned to the donor.

Leukocytes (in Manufacture of Blood Products)

Leukocytes obtained either by the separation of whole blood or by apheresis and suspended in a small volume of plasma from the same donation.

Linearity (of analytical method)

The ability of the method to produce results (within a defined range) that are directly or indirectly proportional to the concentration of the analyte in the sample.

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.

Master Seed Lot (in Manufacture of Biological Products)

A culture of a microorganism distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability. A master seed lot in liquid form is usually stored at below -70 °C. A freeze dried master seed lot is stored at a temperature known to ensure stability.

pada suhu tertentu untuk menjamin stabilitasnya.

Lot Benih Kerja (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

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

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

Manajemen Mutu

Semua aktivitas dari keseluruhan fungsi manajemen yang menentukan kebijakan mutu, sasaran, dan tanggung jawab serta penerapannya melalui antara lain perencanaan mutu, pengendalian mutu, pemastian mutu, dan peningkatan mutu di dalam sistem mutu.

Manajemen Risiko

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

Manajemen Risiko Mutu

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

Manifold (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Working Seed Lot (in Manufacture of Biological Products)

A culture of microorganism derived from the master seed lot and intended for use in production. Working seed lots are distributed into containers and stored as described above for master seed lots.

Filling Lot (Final Lot) (in Manufacture of Biological Products)

A collection of sealed final containers that are homogeneous with respect to composition and the risk of contamination during filling and (where appropriate) drying or other further processing such as heat treatment. A filling lot must therefore have been filled and (where appropriate) dried in one working session.

Quality Management

All activities of the overall management function that determine the quality policy, objectives, and responsibilities and implement them by such means as quality planning, quality control, quality assurance, and quality improvement within the quality system.

Risk Management

The systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating and reviewing risk.

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.

Manifold (in Manufacture of Medicinal Gases)

Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be filled simultaneously from the same source.

Mutu

1. Totalitas karakteristik suatu entitas yang menyatakan kemampuannya memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan dibutuhkan. Kinerja yang handal dan konsisten dari suatu produk atau layanan sesuai standar yang ditetapkan.

2. Derajat rangkaian sifat yang melekat pada produk, sistem atau proses yang memenuhi persyaratan (lihat pengertian khusus untuk mutu bahan aktif obat dan obat).

Nomor Bets/Nomor Lot

Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Obat

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

Obat Kembalian

Obat yang dikirim kembali ke gudang pabrik atau penyalur.

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

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

Pabrik Pemisahan Komponen Udara (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Pabrik pemisahan komponen udara mengambil udara dari atmosfer dan melakukan pemisahan komponen udara ke

Quality

1. Totality of characteristics of an entity that bear on its ability to satisfy stated and implied needs. Consistent and reliable performance of services or products in conformity with specified standards.

2. The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfils requirements (see definition specifically for "quality" of drug substance and medicinal products).

Batch Number/Lot Number

A designation in numbers or letters or combination thereof that identifies the batch, and permits the tracing of the complete history of a batch, including all stages of its production, control and distribution.

Medicinal Products

Any preparation for human use that is intended to modify or explore physiological or pathological states for the benefit of the recipient

Returned Product

Any product sent back to the manufacturer or distributor.

Investigational Medicinal Product (in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

A pharmaceutical 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.

Air Separation Plant (in Manufacture of Medicinal Gases)

Air separation plants take atmospheric air and through processes of purification, cleaning, compression, cooling, liquefaction

gas oksigen, nitrogen dan argon melalui proses purifikasi, pembersihan, kompresi, pendinginan, pencairan dan distilasi.

Pelepasan Tekanan (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Melepaskan tekanan hingga mencapai tekanan atmosfer.

Pelulusan Produk

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

Pemangku Kepentingan

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

Pemantauan Mutu

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

Pemasok

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

Pemasok yang Disetujui

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

and distillation which separates the air into the gases oxygen, nitrogen and argon.

Blowing down (in Manufacture of Medicinal Gases)

Blow the pressure down to atmospheric pressure.

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.

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, NADFC, and industries.

Quality Monitoring

That part of a quality assurance programme concerned with maintenance and improvement of quality which deals with the identification and use of indicators to detect variations from standards or specifications.

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.

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.

Pemastian Mutu

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

Pembuangan Limbah (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Pembuat Keputusan (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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

Pembungkusan (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Pelulusan Parametris

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

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dalam menghasilkan suatu obat, meliputi produksi dan pengawasan mutu, mulai dari pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, proses pengolahan, pengemasan sampai obat jadi untuk didistribusi.

Pembuatan (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Quality Assurance

All planned and systematic activities implemented within the quality system and demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfill requirements for quality.

Waste Disposal (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)

Emplacement of waste in an appropriate facility without the intention of retrieval.

Decision Maker(s) (in Quality Risk Management)

Person(s) with the competence and authority to make appropriate and timely Quality Risk Management decisions.

Packaging (in Manufacture of Radiopharmaceuticals)

Packaging shall mean the assembly of components necessary to enclose the radioactive contents completely.

Parametric Release

A system of release that gives the assurance that the product is of the intended quality based on information collected during the manufacturing process and on the compliance with specific GMP requirements related to parametric release.

Manufacture or Manufacturing

The complete set of activities to produce a drug comprising of production and quality control from acquisition of all materials through processing and subsequent packaging to the release for distribution of the finished product.

Preparation (in Manufacture of Blood Products)

All operations from the receipt of blood or blood component (after its collection) to its completion as a finished blood component.

Penandaan (dengan label)

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

Penandaan Radioaktif

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

Penarikan Kembali Produk

Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari peredaran.

Pencemaran

Kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau terhadap bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Pendoror Rutin (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Pendoror Ulang (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Penerimaan Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Keputusan untuk menerima risiko.

Labelling

The action involving the selection of the correct label, with the required information, followed by line clearance and application of the label.

Radiolabeling

1. Incorporation of a radioactive element into a compound in order to investigate its metabolism, fate and utilization.
2. To tag (a hormone, enzyme, or other substance) with a radioactive tracer (A radioactive isotope used as a tracer).

Product Recall

A process of withdrawing one or more batches or all of a certain product from market distribution.

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.

Regular Donor (in Manufacture of Blood Products)

Someone who routinely donates their blood or plasma (i.e. within the last two years), in accordance with minimum time intervals, in the same donation centre.

Repeat Donor (in Manufacture of Blood Products)

Someone who has donated before but not within the last two years in the same donation centre.

Risk Acceptance (in Quality Risk Management)

The decision to accept risk.

Pengambilan Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Pengawasan Mutu

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

Pengawasan Selama-Proses

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

Pengelolaan Limbah Radioaktif

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

Pengemasan

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

Catatan: Lazimnya proses pengisian steril tidak dianggap sebagai bagian dari pengemasan. Dalam hal ini produk ruahan steril adalah produk yang sudah terisi dalam kemasan primer sebelum dilanjutkan ke proses pengemasan akhir.

Pengendalian Perubahan

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

Blood Collection (in Manufacture of Blood Products)

A procedure whereby a single donation of blood is collected in an anticoagulant and/or stabilizing solution.

Quality Control

All control measure taken during manufacturing, designed to ensure that the drug products consistently conform to established specification of identity, strength, purity and other characteristics.

In-process Control

Checks and tests instituted and carried out in the course of the manufacture of a product including checks and tests applied to the environment and equipment.

Radioactive Waste Management

All activities, administrative and operational, that are involved in the handling, treatment, conditioning, transport, storage and/or disposal of radioactive waste.

Packaging

The part of the production cycle applied to a bulk product to obtain the 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.

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.

Pengendalian Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Tindakan pelaksanaan keputusan manajemen risiko.

Pengiriman (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

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

Pengolahan

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

Pengolahan Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Pengolahan Ulang

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian besar produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

Pengujian Tambahan (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Pengungkung Primer (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Risk Control (in Quality Risk Management)

Actions implementing risk management decisions.

Shipping (particularly in Manufacture of Products for Clinical Trial)

The operation of packaging for shipment and sending of ordered medicinal products for clinical trials.

Processing

The part of production cycle starting from weighing of starting materials to the obtaining of a bulk product.

Processing of Blood (in Manufacture of Blood Products)

Any procedure employed after collection and before compatibility testing of blood and includes the identification of a unit of donor blood, the preparation of components from such unit of donor blood, serological testing, labeling and associated record-keeping.

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 quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.

Supplemental Testing (in Manufacture of Blood Products)

Additional testing undertaken to clarify the serological status of a sample repeatedly reactive on a primary (or frontline) screening assay.

Primary Containment (in Manufacture of Biological Products)

A system of containment that prevents the escape of biological cabinets accompanied with secure operating procedures.

Pengungkung Sekunder (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Pengurangan Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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

Penilaian Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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

Pengkajian Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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

Penyemburan dengan Gas (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Mengosongkan dan membersihkan tabung gas dengan cara:

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

Penyimpanan

Penyimpanan obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

Permukaan Bersih

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

Secondary Containment (in Manufacture of Biological Products)

A system of containment that prevents the escape of biological agent into the external environment or into other working areas.

Risk Reduction (in Quality Risk Management)

Actions taken to lessen the probability of occurrence of harm and the severity of that harm.

Risk Assessment (in Quality Risk Management)

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.

Risk Review (in Quality Risk Management)

Review or monitoring of output/results of the risk management process considering (if appropriate) new knowledge and experience about the risk.

Purge (in Manufacture of Medicinal Gases)

To empty and clean a cylinder

- by blowing down and evacuating, or
- by blowing down, partial pressurization with the gas in question and then blowing down.

Storage

The storing of medicinal products and materials up to their point of use.

Clean Surface

Any dedicated surface which is required to be cleaned regularly, and is used for product during its manufacture.

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.

Personil Penanggung jawab

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

Persyaratan

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

Pirogen

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

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

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

Plasma, beku (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Plasma beku-baru (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh melalui proses pemisahan darah dalam waktu 8 (delapan) jam sesudah donasi, dibekukan secara cepat dan disimpan pada suhu di bawah

Recovery

The introduction of all or part of previous batches of the required quality into another batch at a defined step of production.

Responsible Personnel

Individuals with relevant qualifications and experience for the scope of activities carried out .

Requirements

The explicit or implicit needs or expectations of the patients or their surrogates (e.g. health care professionals, regulators and legislators). In this document, "requirements" refers not only to statutory, legislative, or regulatory requirements, but also to such needs and expectations.

Pyrogen

Substances that elicit fever responses in the body. The main sources of pyrogen is endotoxin. See also Endotoxin.

Plasma (for further manufacture) (in Manufacture of Blood Products)

The liquid portion remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a receptacle containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anticoagulated blood in an apheresis procedure.

Plasma, frozen (in Manufacture of Blood Products)

A plasma separated more than 8 h after collection of the blood and stored below – 20°C.

Plasma, fresh-frozen (in Manufacture of Blood Products)

A plasma separated within 8 (eight) hours of donation, frozen rapidly and stored below – 20°C (and preferably below – 30°C)

minus 20°C (lebih baik di bawah minus 30°C)

Plasma, dikeringkan melalui pembekuan (dalam Pembuatan Produk Darah)
Bentuk plasma lain (dari yang disebutkan di atas) yang dibekukan melalui pengeringan untuk diawetkan.

Plasma, kaya-platelet (dalam Pembuatan Produk Darah)
Plasma yang mengandung sedikitnya 70% platelet dari darah utuh aslinya.

Plasma, pulihan (dalam Pembuatan Produk Darah)
Plasma yang diperoleh kembali dari darah utuh yang didonasikan.

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

Platelets (dalam Pembuatan Produk Darah)
Unsur darah platelet yang diperoleh melalui pemisahan dari darah utuh atau dengan cara aferesis dan disuspensikan dalam sedikit volume plasma dari donor yang sama.

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

Produk Antara

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

Produk Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)
Semua produk terapeutik yang berasal dari

Plasma, freeze-dried (in Manufacture of Blood Products)
Anyone of the above forms of plasma that has been freeze-dried for preservation.

Plasma, platelet-rich (in Manufacture of Blood Products)
A plasma containing at least 70 % of the platelets of the original whole blood.

Plasma, recovered (in Manufacture of Blood Products)
Plasma recovered from a whole blood donation.

Plasmapheresis (in Manufacture of Blood Products)
The procedure in which blood is removed from the donor, the plasma is separated from the formed elements and at least the red blood cells are returned to the donor. This process may be immediately repeated, once.

Platelets (in Manufacture of Blood Products)
Platelets obtained either by separation of whole blood or by apheresis and suspended in a small volume of plasma from the same donation.

Precision (of analytically assay and method)
The degree of variation (hence, of agreement) between individual test result when the method is used separately to separate samples drawn from the same homogeneous batch of material.

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.

Blood Product (in Manufacture of Blood Products)
Any therapeutic product derived from

darah dan plasma manusia, meliputi baik komponen darah yang labil maupun plasma dan derivat sel yang stabil.

Produk Jadi

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

Produk Kembalian

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

Produk Komparator (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Obat investigasi atau yang telah dipasarkan (produk pembanding) atau placebo, yang digunakan dalam uji klinis.

Produk Ruahan

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

Produk Ruahan Akhir

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

Produk Simulasi

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

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.

human blood or plasma, encompasses both labile blood components and stable plasma and cell derivatives.

Finished (Final) Product

A medicinal product which has undergone all stages of manufacturing operations.

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.

Comparator Product (in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

Bulk Product

Any processed product which still has to undergo the packaging operation in order to become a finished product.

Final Bulk

A sterile solution prepared from bulk material and bearing the corresponding batch number. It is used to fill the final containers.

Simulated Product

A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics (e.g. viscosity, particle size, pH etc.) of the product under validation. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.

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.

Produksi Komponen Darah (dalam Pembuatan Produk darah)
Seluruh kegiatan dalam pembuatan komponen darah, mulai dari pengambilan darah atau komponen darah, dilanjutkan dengan pengolahan sampai menghasilkan produk jadi komponen darah.

Prosedur

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

Randomisasi (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

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

Rekonsiliasi

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

Revalidasi

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

Risiko (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan serta tingkat keparahan bahaya tersebut.

Ruang Bersih

Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikroba pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Production of Blood Component (in Manufacture of Blood Products)

All operations involved in the preparation of blood components, from the collection of blood or blood component, through processing to its completion as a finished blood component.

Procedures

Description of the operations to be executed, the precautions to be implemented directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal product.

Randomisation (in Manufacture of Products for Clinical Trial)

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.

Reconciliation

A comparison of an assessment of any discrepancy between the amounts of material entering and leaving a given operation or series of operations.

Re-validation

A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.

Risk (in Quality Risk Management)

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.

Ruang Penyangga Udara

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga "kotak penyangga". Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai "ruang antara" menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Ruang Steril atau Daerah Steril

Lihat Ruang Bersih.

Sampel Representatif

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

Sanitasi

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

Serum

Bagian cairan dari darah atau plasma yang dikoagulasi.

Siklus-hidup Produk

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

Silinder (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah yang didesain untuk menyimpan gas pada tekanan tinggi.

Sistem

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud/tujuan yang sama.

Sistem Bank Sel (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem di mana bets berurutan dari suatu produk dibuat dengan proses pembiakan sel yang berasal dari satu bank sel induk

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.

Sterile Room or Sterile Area

See "Clean Room".

Representative Sample

A sample accurately portraying the lot, the batch, or the total amount of materials being sampled.

Sanitation

The hygienic control on manufacturing processes, including premises, equipment and material handling.

Serum

The liquid part of coagulated blood or plasma.

Product Lifecycle

All phases in the life of the product from the initial development through marketing until the product's discontinuation.

Cylinder (in Manufacture of Medicinal Gases)

A container designed to store gas at high pressure.

System

A group of equipment with a common purpose.

Cell Bank System (in Manufacture of Biological Products)

A system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank

yang memiliki identitas lengkap serta bebas cemaran. Sejumlah wadah dari bank sel induk digunakan untuk mendapatkan sebuah bank sel kerja. Sistem bank sel divalidasi tingkat pasasenya atau jumlah penggandaan populasinya di luar jumlah yang diperoleh selama produksi rutin.

Sistem Lot Benih (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

Sistem Mutu

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

Sistem Pemastian Sterilitas

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

Sistem Terbuka (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Sistem Tertutup (dalam Pembuatan Produk Darah)

Suatu sistem (seperti sistem kemasan ganda) yang rakitannya sudah terdaftar, dibuat dalam kondisi bersih, terlindung dari lingkungan luar dan disterilisasi dengan metode yang disetujui.

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

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

that is fully characterised for identity and absence of contamination. A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system is validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production.

Seed Lot System (in Manufacture of Biological Products)

A seed lot system is a system according to which successive batches of product are derived from the same master seed lot at a given passage level.

Quality System

The sum of all aspects of a system that implements quality policy and ensures that quality objectives are met.

Sterility Assurance System

The sum total of the arrangements made to assure the sterility of products.

Open System (in Manufacture of Blood Products)

A system which has been breached but where every effort is made to maintain sterility by the use of sterile material and aseptic handling techniques in a clean area.

Closed System (in Manufacture of Blood Products)

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.

Closed Blood-Collection and Processing System (in Manufacture of Blood Products)

A system for collecting and processing blood in containers that have been connected together by the manufacturer before sterilization, so that there is no possibility of bacterial or viral contamination from outside after collection of blood from

Spesifikasi Bahan

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau obat jadi mengenai sifat kimiawi, fisis dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

Spesifisitas (dari metode analisis)

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

Sponsor (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Status

Penggolongan bahan atau produk dalam hubungan dengan diterima (atau tidak diterima) untuk penggunaan, pengolahan lanjut atau distribusi. Terminologi yang digunakan dapat berupa "Karantina", "Diluluskan", "Ditahan", atau "Ditolak".

Steril

Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterilitas

Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

Sterilisasi

Inaktivasi atau pengurangan mikroba hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang

the donor.

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.

Specificity (of analytical method)

The ability to assess unequivocally the analyte in the presence of other components in a sample. Typically these components may be impurities, degradants or the sample matrix, etc..

Sponsor (in Manufacture of Investigational Medicinal Products for Clinical Trial)

An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

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".

Sterile

Free from viable micro-organism.

Sterility

The concept of the complete absence of living micro-organisms.

Sterilization

Inactivation or reduction to an acceptable level of all viable microorganisms by a suitable process.

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

telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Tanggal Daluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap bets dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

Tanggal Pembuatan

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

Tanggal Uji Ulang

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

Tanki (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah statis untuk penyimpanan gas cair atau kriogenis.

Tanker (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Teknik Aseptis

Rangkaian tindakan yang dilakukan untuk menghindarkan kontaminasi produk oleh mikroorganisme.

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

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

Terinfeksi (dalam Pembuatan Produk Biologi)

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

time period.

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 remain within specifications, if stored correctly. It is established for each batch by adding the shelf-life to the date of manufacture.

Date of Manufacture

A date fixed for the individual batch, indicating the completion date of manufacture.

Retest Date

The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

Tank (in Manufacture of Medicinal Gases)

Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas.

Tanker (in Manufacture of Medicinal Gases)

Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

Aseptic Technique

The measures used to prevent contamination of the product by micro-organism.

Blood Mobile Site (in Manufacture of Blood Products)

Designated premises licensed to operate off-site from a licensed fixed site. The blood products collected from a mobile site are directed to the fixed site.

Infected (in Manufacture of Biological Products)

Contaminated with extraneous biological agents and therefore capable of spreading infection.

Tingkat Keparahan (dalam Manajemen Risiko Mutu)
Besaran kemungkinan akibat dari bahaya.

Tren

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Uji Klinis (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

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

Uji Kompatibilitas (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Uji Konfirmasi (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Uji Tekanan Hidrostatis (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

Unit (dari Darah)

Volume darah atau salah satu dari komponennya dalam suatu volume yang sesuai dari antikoagulan yang diperoleh

Severity (in Quality Risk Management)
A measure of the possible consequences of a hazard.

Trend

A statistical term referring to the direction or rate of change of a variable(s).

Clinical Trial (in Manufacture of Products for 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.

Compatibility Testing (in Manufacture of Blood Products)

The in-vitro serological tests performed on donor and recipient blood samples to establish the serological matching of a donor's blood or blood components with that of a potential recipient

Confirmatory Testing (in Manufacture of Blood Products)

Additional testing, using an alternative method or marker, undertaken on a sample repeatedly reactive on a primary screening assay, to confirm or exclude the presence of a specific viral marker.

Hydrostatic Pressure Test (in Manufacture of Medicinal Gases)

Test performed for safety reasons as required by national or international guideline in order to make sure that cylinders or tanks can withhold high pressures.

Unit (of Blood)

The volume of blood or one of its components in a suitable volume of anticoagulant obtained from a single

dari pengambilan darah tunggal dari satu donor.

Unit Gerak (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Unit Pengambilan Darah (dalam Pembuatan Produk Darah)

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

Validasi

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

Validasi Konkuren

Validasi yang dilakukan pada saat pembuatan rutin produk untuk dijual.

Validasi Pembersihan

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

Validasi Proses

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilakukan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang untuk menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Validasi Prospektif

Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

collection of blood from one donor.

Mobile Site (in Manufacture of Blood Products)

Blood collection unit operated off-site from a permanent collection site.

Blood Establishment (in Manufacture of Blood Products)

Any enterprise or body that is involved in any aspect of the collection and testing of human blood or blood components, whatever their intended purpose, and their processing, storage and distribution when intended for transfusion.

Validation

The action of proving by appropriate means, that any material, process, procedure, activity, system, equipment or mechanism used in production and control consistently achieves the desired results.

Concurrent Validation

Validation carried out during routine production of products intended for sale.

Cleaning Validation

Documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing medicinal products.

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 specifications and quality attributes.

Prospective Validation

Validation carried out before routine production of products intended for sale.

Validasi Retrospektif

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

Retrospective Validation

Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.