



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 25 TAHUN 2021
TENTANG
PENERAPAN CARA PEMBUATAN OBAT TRADISIONAL YANG BAIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa ketentuan mengenai penerapan cara pembuatan obat tradisional yang baik sebagaimana diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.06.11.5629 Tahun 2011 tentang Persyaratan Teknis Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang obat tradisional, sehingga perlu diganti;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a serta untuk melaksanakan ketentuan Pasal 35 ayat (2) Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 006 Tahun 2012 tentang Industri dan Usaha Obat Tradisional, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 006 Tahun 2012 tentang Industri dan Usaha Obat Tradisional (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 225);
3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 22 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1003) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2021 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 22 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 1151);

MEMUTUSKAN:

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

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.
2. Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOTB adalah seluruh aspek

kegiatan pembuatan Obat Tradisional yang bertujuan untuk menjamin agar produk yang dihasilkan senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

3. Industri Obat Tradisional yang selanjutnya disingkat IOT adalah industri yang dapat membuat semua bentuk sediaan Obat Tradisional.
4. Industri Ekstrak Bahan Alam yang selanjutnya disingkat IEBA adalah industri yang khusus membuat sediaan dalam bentuk ekstrak sebagai produk akhir.
5. Sertifikat CPOTB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri Obat Tradisional telah memenuhi seluruh persyaratan teknis CPOTB dalam membuat satu jenis bentuk sediaan Obat Tradisional.

Pasal 2

Penerapan CPOTB dalam Peraturan Badan ini berlaku untuk IOT dan IEBA.

Pasal 3

- (1) IOT dan IEBA dalam pembuatan Obat Tradisional wajib menerapkan CPOTB.
- (2) CPOTB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. sistem mutu Industri Obat Tradisional;
 - b. personalia
 - c. bangunan-fasilitas;
 - d. peralatan;
 - e. produksi;
 - f. cara penyimpanan dan pengiriman Obat Tradisional yang baik;
 - g. pengawasan mutu;
 - h. inspeksi diri, audit mutu, dan audit persetujuan pemasok;
 - i. keluhan dan penarikan produk;
 - j. dokumentasi;
 - k. kegiatan alih daya;
 - l. kualifikasi dan validasi;

- m. sistem komputerisasi;
 - n. cara pembuatan bahan aktif Obat Tradisional yang baik;
 - o. sampel pembanding dan sampel pertinggal; dan
 - p. manajemen risiko mutu.
- (3) CPOTB sebagaimana dimaksud pada ayat (2) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 4

- (1) Penerapan CPOTB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 dibuktikan dengan Sertifikat CPOTB.
- (2) Sertifikat CPOTB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diterbitkan oleh Kepala Badan.
- (3) Tata cara penerbitan Sertifikat CPOTB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai sertifikasi Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik.

BAB II

SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 5

- (1) Setiap IOT dan/atau IEBA yang melanggar ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dikenai sanksi administratif sebagai berikut:
 - a. peringatan tertulis;
 - b. penghentian sementara kegiatan; dan/atau
 - c. pencabutan Sertifikat CPOTB.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan oleh Kepala Badan.

Pasal 6

Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang

mengatur mengenai tindak lanjut hasil pengawasan Obat Tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, dan kosmetika.

BAB III KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 7

- (1) Permohonan sertifikasi CPOTB yang telah diajukan sebelum Peraturan Badan ini berlaku, tetap diproses berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.06.11.5629 Tahun 2011 tentang Persyaratan Teknis Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik.
- (2) Sertifikat CPOTB yang diterbitkan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini dinyatakan masih tetap berlaku sampai dengan berakhirnya masa berlaku Sertifikat CPOTB.

BAB IV KETENTUAN PENUTUP

Pasal 8

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.06.11.5629 Tahun 2011 tentang Persyaratan Teknis Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 393), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 9

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 13 Oktober 2021

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 14 Oktober 2021

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

ttd.

BENNY RIYANTO

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2021 NOMOR 1153

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 25 TAHUN 2021
TENTANG
PENERAPAN CARA PEMBUATAN OBAT TRADISIONAL
YANG BAIK

PENERAPAN CARA PEMBUATAN OBAT TRADISIONAL YANG BAIK

PENDAHULUAN

Pedoman ini merupakan perubahan terhadap Pedoman CPOTB sebagaimana telah diatur dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.06.11.5629 Tahun 2011 tentang Persyaratan Teknis Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik, yang mengacu pada *PIC/S GMP Guideline PE 009-14, July 2018* dan Aneks 7, 11, 13, 19, 20 serta *WHO TRS 981 (Annex 2) Tahun 2012; WHO TRS 992 (Annex 3 dan Annex 5) Tahun 2014; WHO TRS 996 (Annex 5) Tahun 2015; WHO TRS 1010 (Annex 1) Tahun 2018*.

PRINSIP

CPOTB bertujuan untuk menjamin obat tradisional dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOTB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu serta pengembangan produk dan Manajemen Risiko Mutu (MRM).

UMUM

1. Tidak seperti obat, yang biasanya dibuat dari bahan sintetis dengan teknik dan prosedur pembuatan yang reprodusiibel, obat tradisional dibuat dari bahan berasal dari tanaman, hewan dan mineral yang sering diperoleh dari berbagai sumber geografis dan/atau sumber komersial lain. Oleh sebab itu, kondisi yang pernah dialami tidak selalu dapat dipastikan. Tambahan pula komposisi dan sifat dapat bervariasi.

Kompleksitas bahan alam dan sifat yang sering bervariasi, dapat disebabkan oleh:

- a) hasil pembudidayaan;
- b) kontaminasi oleh tanaman dan hewan terlarang;
- c) banyak kandungan aktif obat tradisional yang belum dapat ditetapkan.

Produksi dan proses awal memiliki pengaruh langsung pada kualitas obat tradisional; oleh sebab itu penerapan CPOTB dalam pembuatan obat

tradisional adalah suatu piranti yang esensial untuk memastikan mutunya.

2. Pemastian mutu yang konsisten dari bahan obat tradisional memerlukan informasi rinci tentang pembudidayaannya. Pemilihan benih, kondisi budidaya dan panen merupakan aspek penting kualitas bahan obat tradisional yang dapat memengaruhi konsistensi obat tradisional. Rekomendasi tentang sistem jaminan mutu yang tepat untuk praktik pertanian dan pengumpulan yang baik diuraikan dalam Pedoman Budidaya, Panen dan Pascapanen Tanaman Obat (PBPPTO).
3. Pedoman ini berlaku untuk semua bahan awal obat tradisional: tanaman obat tradisional, bahan aktif obat tradisional, dan sediaan obat tradisional.

Tabel 1. Ilustrasi Penerapan CPOTB untuk Pembuatan Obat Tradisional

Kegiatan	Pedoman Budidaya, Panen dan Pascapanen Tanaman Obat^{a)}	Aneks 2 Pedoman CPOTB 2021^{b)}	Pedoman CPOTB 2021^{b)}
Kultivasi, pengumpulan dan pemanenan tanaman, alga, kapang/khamir dan lumut, serta pengumpulan eksudat			
Pemotongan, dan pengeringan tanaman, alga, kapang/khamir dan lumut, serta eksudat ^{c)}			
Pemerasan (<i>expression</i>) dari tanaman dan destilasi ^{d)}			
Perajangan, pengolahan eksudat, ekstraksi tanaman, fraksinasi, purifikasi, pemekatan atau fermentasi bahan aktif obat tradisional			
Pengolahan lanjut menjadi bentuk sediaan termasuk pengemasan sebagai obat tradisional			

Tabel ini dijelaskan lebih rinci di Tabel 1 Penerapan Panduan Pembuatan Bahan aktif Obat Tradisional pada Aneks 2.

Penjelasan:

- a) EMA, WHO, atau standar lain yang setara.
 - b) Klasifikasi CPOTB bahan obat tradisional tergantung pada penggunaan yang dilakukan oleh pemegang izin industri. Bahan dapat diklasifikasikan sebagai bahan aktif obat tradisional, produk antara, produk ruahan atau produk jadi. Pemegang izin Industri Obat Tradisional (IOT) dan Industri Ekstrak Bahan Alam (IEBA) bertanggung jawab untuk memastikan bahwa klasifikasi CPOTB yang sesuai diterapkan
 - c) Pembuat hendaklah memastikan bahwa setiap tahap dilaksanakan sesuai Izin Edar. Untuk tahap awal yang dilakukan di lapangan, berlaku sesuai justifikasi dalam Izin Edar, dan standar Pedoman Budidaya, Panen dan Pascapanen Tanaman Obat untuk bahan awal. CPOTB diberlakukan pada tahap pemotongan dan pengeringan lanjutan.
 - d) Jika kegiatan pemerasan tanaman dan distilasi diperlukan menjadi bagian tak terpisahkan dari pemanenan untuk menjaga kualitas produk sesuai spesifikasi yang disetujui, dapat diterima bahwa kegiatan itu dilakukan di lapangan, asalkan pembudidayaan dilakukan sesuai Pedoman Budidaya dan Pengumpulan Tanaman Obat yang Baik. Hal ini harus dianggap sebagai pengecualian dan dijustifikasi dalam Izin Edar /dokumen registrasi (*dossier*). Dokumentasi, pengendalian, dan validasi yang tepat sesuai dengan prinsip CPOTB harus dipastikan untuk kegiatan yang dilakukan di lapangan. Badan POM dapat melakukan inspeksi CPOTB terhadap aktivitas ini untuk menilai kepatuhan.
4. Pada pembuatan obat tradisional, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat tradisional yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk memelihara atau memulihkan kesehatan.
 5. Tidaklah cukup bila obat tradisional hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam obat tradisional tersebut. Mutu obat tradisional tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personel yang terlibat.
 6. CPOTB merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat tradisional yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat tradisional yang telah ditentukan tetap dicapai.
 7. Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) hendaklah menggunakan Pedoman ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOTB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOTB hendaklah dibuat minimal sejalan dengan Pedoman ini.
 8. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh IOT sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
 9. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat tradisional yang digunakan manusia.
 10. Pada Pedoman ini istilah "**pembuatan**" mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi obat tradisional serta pengawasan terkait.

11. Cara lain selain tercantum di dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip Pedoman ini, dan 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.
12. Pada pedoman ini istilah “**hendaklah**” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut pedoman lain yang relevan dengan Pedoman CPOTB atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

Pedoman ini memiliki 4 (empat) Aneks yang memberikan penjelasan lebih rinci untuk beberapa area atau aktivitas spesifik.

RIWAYAT PERUBAHAN

Tahun	Judul	Alasan Perubahan
2021	Pedoman CPOTB Edisi 2021	<p>Mengacu pada PIC/s GMP Guideline PE 009-14, July 2018 dan Aneks 7, 11, 13, 19, dan 20 serta WHO TRS 981 (Annex 2) Tahun 2012; WHO TRS 992 (Annex 3 dan Annex 5) Tahun 2014; WHO TRS 996 (Annex 5) Tahun 2015; WHO TRS 1010 Annex 2 Tahun 2018.</p> <p>Perubahan Bab Sistem Mutu Industri Obat Tradisional; Personalia; Bangunan-Fasilitas; Peralatan; Produksi; Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik; Pengawasan Mutu; Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok; Keluhan dan Penarikan Produk; Dokumentasi; Kegiatan Alih Daya; dan Kualifikasi dan Validasi.</p> <p>Peleburan Bab Sanitasi dan Higiene ke dalam Bab Personalia, dan Bab Bangunan-Fasilitas.</p> <p>Penambahan Aneks Sistem Komputerisasi; Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat Tradisional; Sampel Pembandingan dan Sampel Pertinggal; dan Manajemen Risiko Mutu (MRM).</p>

BAB I

SISTEM MUTU INDUSTRI OBAT TRADISIONAL

PRINSIP

Pemegang izin IOT harus membuat obat tradisional sedemikian rupa agar sesuai tujuan penggunaan, memenuhi persyaratan Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik jika diperlukan dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan konsumen disebabkan keamanan, mutu atau efektivitas yang tidak memadai. IOT harus menetapkan Manajemen Puncak yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan atau pabrik dengan kewenangan dan tanggung jawab memobilisasi sumber daya dalam perusahaan atau pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.

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

Konsep dasar Manajemen Mutu, CPOTB, dan MRM adalah saling terkait.

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

Unsur dasar Manajemen Mutu adalah:

- a) suatu infrastruktur atau SMIOT 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 akan memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.
- c) semua bagian SMIOT hendaklah didukung dengan ketersediaan personel yang kompeten, bangunan dan fasilitas serta peralatan yang cukup dan memadai. Kepala Bagian Pemastian Mutu memiliki tambahan tanggung jawab secara hukum.

SISTEM MUTU INDUSTRI OBAT TRADISIONAL (SMIOT)

- 1.1 Manajemen Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu produk. Manajemen Mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat tradisional memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan. Oleh karena itu Manajemen Mutu mencakup juga CPOTB.
- 1.2 CPOTB diterapkan di semua tahap siklus hidup dari pembuatan obat tradisional untuk uji klinik, transfer teknologi, produksi komersial hingga produk tidak diproduksi lagi. Namun, SMIOT dapat meluas ke tahap siklus hidup pengembangan produk seperti diuraikan dalam *ICH Q10*, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkelanjutan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.
- 1.3 Luas dan kompleksitas aktivitas perusahaan hendaklah dipertimbangkan saat mengembangkan suatu SMIOT yang baru maupun ketika memodifikasi sistem yang sudah ada. Desain sistem hendaklah menggabungkan prinsip-prinsip manajemen risiko yang tepat termasuk penggunaan perangkat yang tepat. Sementara beberapa aspek suatu sistem dapat berlaku di seluruh unit perusahaan dan aspek lain hanya di satu pabrik yang spesifik, keefektifan suatu sistem biasanya ditunjukkan pada tingkat unit.
- 1.4 Suatu SMIOT yang tepat bagi pembuatan obat hendaklah menjamin bahwa:
 - a) realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkelanjutan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat;
 - b) pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup;
 - c) desain dan pengembangan obat tradisional dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOTB;
 - d) kegiatan produksi dan pengawasan ditetapkan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOTB;
 - e) tanggung jawab manajerial ditetapkan secara jelas;

- f) pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui;
- g) proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsourcing*);
- h) kondisi pengendalian ditetapkan dan dijaga dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan dan pengendalian yang efektif untuk kinerja proses dan mutu produk;
- i) hasil pemantauan produk dan proses harus diperhitungkan dalam pelulusan bets, dalam investigasi penyimpangan, dan untuk menghindari potensi penyimpangan di kemudian hari dengan memperhitungkan tindakan pencegahannya;
- j) semua pengawasan yang diperlukan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses serta validasi dilaksanakan;
- k) perbaikan berkelanjutan difasilitasi melalui penerapan peningkatan mutu yang tepat dengan kondisi terkini terhadap pengetahuan tentang produk dan proses;
- l) pengaturan tersedia untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan dan persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dengan memerhatikan notifikasi dan, di mana diperlukan, persetujuan dari otoritas yang berwenang;
- m) setelah pelaksanaan perubahan, evaluasi dilakukan untuk mengonfirmasi pencapaian sasaran mutu dan bahwa tidak terjadi dampak merugikan terhadap mutu produk;
- n) analisis akar penyebab masalah pada tingkat yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi penyimpangan, dugaan kerusakan produk dan masalah lain.

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

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

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

- o) penilaian produk mencakup kajian dan evaluasi terhadap dokumen produksi yang relevan, sesuai dengan Spesifikasi Produk Jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir serta penilaian penyimpangan dari prosedur yang ditetapkan;
 - p) pengkajian terhadap semua dokumen yang terkait dengan proses, pengemasan dan pengujian bets, dilakukan sebelum memberikan pengesahan pelulusan untuk distribusi.
 - q) Obat tradisional tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum Pemastian Mutu meluluskan tiap bets produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Izin Edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan obat tradisional;
 - r) pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, obat tradisional disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kedaluwarsa; dan
 - s) tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan SMIOT secara berkala.
- 1.5 Manajemen Puncak memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan SMIOT yang efektif tersedia, mempunyai sumber daya yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi. Kepemimpinan dan partisipasi aktif Manajemen Puncak dalam SMIOT sangat penting. Kepemimpinan ini hendaklah menjamin dukungan dan komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam organisasi terhadap SMIOT.
- 1.6 Secara berkala hendaklah dilakukan pengkajian manajemen terkait pengoperasian SMIOT dengan melibatkan manajemen puncak, untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem secara berkelanjutan.
- 1.7 SMIOT hendaklah ditetapkan dan didokumentasi. Manual mutu atau dokumentasi setara hendaklah ditetapkan dan mendeskripsikan sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.

CARA PEMBUATAN OBAT TRADISIONAL YANG BAIK (CPOTB)

- 1.8 CPOTB adalah bagian dari SMIOT yang memastikan obat tradisional dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan persyaratan Izin Edar, Persetujuan Uji Klinik jika diperlukan atau spesifikasi produk. CPOTB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu, serta aspek Pengembangan Produk dan MRM. Prinsip dasar CPOTB adalah semua proses pembuatan obat tradisional ditetapkan secara jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu menghasilkan obat tradisional yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara konsisten;
- a) validasi dilakukan terhadap tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses
 - b) tersedia semua fasilitas CPOTB yang diperlukan mencakup:
 - 1) personel terqualifikasi dan terlatih;
 - 2) bangunan-fasilitas dengan luas yang memadai;
 - 3) peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
 - 4) bahan, wadah dan label yang benar;
 - 5) prosedur dan instruksi yang disetujui sesuai SMIOT; dan
 - 6) tempat penyimpanan dan transportasi memadai.
 - c) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada fasilitas yang tersedia;
 - d) prosedur dan instruksi dilaksanakan dengan benar dan operator diberi pelatihan untuk menerapkannya;
 - e) pencatatan dilakukan selama pembuatan baik secara manual dan/atau dengan alat pencatat yang menunjukkan bahwa semua langkah pembuatan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan bahwa jumlah serta mutu produk sesuai yang diharapkan;
 - f) setiap penyimpangan signifikan dicatat lengkap, diinvestigasi dengan tujuan untuk menentukan akar masalah dan pelaksanaan tindakan korektif dan tindakan pencegahan yang tepat;
 - g) catatan pembuatan termasuk distribusi obat tradisional yang memungkinkan ketertelusuran riwayat bets, disimpan dalam bentuk yang komprehensif dan mudah diakses;
 - h) penyimpanan dan distribusi obat tradisional dalam kondisi yang tepat dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat tradisional;
 - i) tersedia sistem penarikan bets obat tradisional dari peredaran; dan
 - j) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta tindakan tepat diambil terkait cacat produk dan pencegahan keberulangan keluhan.

PENGAWASAN MUTU

- 1.9 Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOTB yang mencakup pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta mencakup

organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan. Bahan tidak boleh diluluskan untuk digunakan dan produk tidak boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusi sampai mutunya dinilai memenuhi spesifikasi.

- a) prinsip dasar Pengawasan Mutu adalah fasilitas memadai, personel terlatih dan tersedia prosedur yang disetujui untuk pengambilan sampel, pemeriksaan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan kondisi lingkungan sesuai tujuan CPOTB;
- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personel yang ditetapkan dan menggunakan metode yang disetujui;
- c) metode pengujian telah divalidasi;
- d) pencatatan dilakukan secara manual dan/atau dengan alat pencatat yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat lengkap dan diinvestigasi;
- e) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik, memiliki derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan pelabelan yang benar;
- f) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi; dan
- g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 3 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.

PENGAJIAN MUTU PRODUK

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

- a) kajian terhadap bahan awal termasuk bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru; khususnya pengkajian ketertelusuran rantai pasokan bahan aktif obat tradisional;

- b) kajian terhadap pengawasan selama- proses kritis dan hasil pengujian produk jadi;
- c) kajian terhadap semua bets yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;
- d) kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian mutu yang signifikan, investigasi terkait yang dilakukan dan efektivitas hasil tindakan korektif dan pencegahan;
- e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
- f) kajian terhadap variasi Izin Edar yang diajukan, disetujui atau ditolak termasuk dokumen registrasi (*dossier*) 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 tradisional terkait mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;
- i) kajian kelayakan tindakan korektif sebelumnya terhadap proses produk atau peralatan;
- j) kajian terhadap komitmen pasca-pemasaran dilakukan pada obat tradisional yang baru mendapatkan izin edar dan variasi izin edar;
- k) status kualifikasi peralatan dan sarana penunjang yang relevan misal sistem tata udara (*HVAC*), sistem pengolahan air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan
- l) kajian terhadap ketentuan teknis kontrak pembuatan obat tradisional sebagaimana diuraikan dalam Bab XI Kegiatan Alih Daya untuk memastikan mutakhir.

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

Bila Pemilik Izin Edar bukan pabrik pembuat produk, hendaklah tersedia ketentuan teknis dalam perjanjian antara kedua belah pihak yang menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak terkait proses pembuatan pengkajian mutu produk. Apoteker Penanggung Jawab yang bertanggung jawab meluluskan produk akhir bersama dengan Pemilik Izin Edar memastikan bahwa pengkajian mutu dilakukan dalam waktu yang sesuai dan benar.

MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

1.12 Manajemen Risiko Mutu (MRM) adalah suatu proses sistematis untuk melakukan penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu obat tradisional.

Proses ini dapat diaplikasikan baik secara proaktif maupun retrospektif.

1.13 Prinsip MRM adalah:

- a) evaluasi risiko terhadap mutu dilakukan berdasarkan pengetahuan secara ilmiah, pengalaman dengan proses yang sudah disetujui dan pada akhirnya dikaitkan pada perlindungan konsumen;
- b) tingkat upaya pengambilan tindakan, formalitas dan dokumentasi dari proses MRM sepadan dengan tingkat risiko; dan
- c) Contoh proses dan aplikasi dari MRM dapat dilihat di Aneks 4 Manajemen Risiko Mutu, atau *ICH Q9*.

BAB II PERSONALIA

PRINSIP

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

UMUM

- 2.1 IOT hendaklah memiliki personel dalam jumlah yang memadai yang terqualifikasi dan berpengalaman praktis. Manajemen Puncak hendaklah menetapkan dan menyediakan sumber daya yang memadai dan tepat (manusia, finansial, bahan, fasilitas dan peralatan) untuk menerapkan dan mengawasi SMIOT dan meningkatkan efektivitas secara terus-menerus. Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan sehingga menimbulkan risiko terhadap kualitas.
- 2.2 IOT harus memiliki struktur organisasi. Tugas spesifik dan kewenangan dari personil pada posisi penanggung jawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Hubungan antara Kepala Pemastian Mutu, Kepala Produksi, dan Kepala Pengawasan Mutu sebagaimana dimaksud pada Butir 2.7. ditunjukkan dengan jelas di tingkat manajerial.

PERSONIL KUNCI

- 2.3 Personil kunci mencakup Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Pemastian Mutu. Posisi kunci tersebut dijabat oleh personil purnawaktu (penuh waktu). Kepala Produksi, Kepala Pemastian Mutu dan Kepala Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain.
- 2.4 Tugas spesifik dan kewenangan dari personel pada posisi penanggung jawab boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk namun memiliki tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah dalam penerapan CPOTB tidak ada celah ataupun tumpang tindih tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas.
- 2.5 Personel kunci harus memenuhi persyaratan kualifikasi yang ditetapkan dalam regulasi nasional, dan hendaklah selalu hadir untuk melaksanakan tanggung jawabnya sesuai Izin IOT.

- 2.6 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab tertinggi untuk memastikan efektivitas penerapan SMIOT untuk mencapai sasaran mutu, dan, peran, tanggung jawab, dan wewenang tersebut ditetapkan, dikomunikasikan serta diterapkan di seluruh organisasi. Manajemen Puncak hendaklah menetapkan kebijakan mutu yang menguraikan keseluruhan maksud dan tujuan perusahaan terkait mutu dan hendaklah memastikan kesesuaian dan efektivitas SMIOT dan pemenuhan CPOTB melalui keikutsertaan dalam tinjauan manajemen.
- 2.7 Manajemen Puncak hendaklah menunjuk Personel Kunci termasuk Kepala Pemastian Mutu, Kepala Produksi, dan Kepala Pengawasan Mutu. Posisi Kepala Pemastian Mutu tersebut hendaklah dijabat oleh seorang Apoteker purnawaktu (penuh waktu). Kepala Pemastian Mutu, Kepala Produksi, dan Kepala Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Hendaklah personel tersebut tidak mempunyai kepentingan lain yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial. Beberapa fungsi yang disebut dalam Butir-butir 2.8, 2.9, 2.10 dan 2.11 bila perlu dapat didelegasikan. Manajemen puncak hendaklah memerhatikan peran, tanggung jawab, dan kewenangan yang ditetapkan.
- 2.8 Kepala Pemastian Mutu hendaklah seorang apoteker yang terdaftar, terqualifikasi dan berfungsi sebagai Apoteker Penanggung Jawab. Tugas Kepala Pemastian Mutu dijelaskan dalam persyaratan sebagai berikut:
- a) memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;
 - b) ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan manual mutu perusahaan;
 - c) memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala;
 - d) melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pengawasan Mutu;
 - e) memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);
 - f) memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi;
 - g) memastikan pemenuhan persyaratan teknis dan/atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
 - h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets;
 - i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait;
 - j) memastikan bahwa setiap bets obat tradisional telah diproduksi dan diperiksa sesuai persyaratan Izin Edar, dan dalam produk yang diekspor sesuai dengan peraturan yang berlaku di negara tersebut; serta
 - k) tanggung jawab Kepala Pemastian Mutu dapat didelegasikan, tetapi hanya kepada personel yang berwenang.

- 2.9 Kepala Produksi memiliki tanggung jawab sebagai berikut:
- a) memastikan bahwa obat tradisional diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
 - b) memberikan persetujuan terhadap prosedur yang terkait dengan kegiatan produksi dan memastikan bahwa prosedur diterapkan secara ketat;
 - c) memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh personel yang berwenang;
 - d) memastikan pelaksanaan kualifikasi dan perawatan bangunan-fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
 - e) memastikan bahwa validasi yang tepat telah dilaksanakan; dan
 - f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.
- 2.10 Kepala Pengawasan Mutu memiliki tanggung jawab sebagai berikut:
- a) memberi persetujuan terhadap spesifikasi, instruksi pengambilan sampel, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lain;
 - b) memastikan bahwa seluruh pengujian yang diperlukan telah dilaksanakan;
 - c) memberi persetujuan dan memantau semua analisis berdasarkan kontrak;
 - d) memastikan pelaksanaan kualifikasi dan perawatan bangunan-fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu;
 - e) memastikan bahwa validasi yang tepat telah dilaksanakan;
 - f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan; dan
 - g) menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi sesuai hasil evaluasi.

Tugas lain Pengawasan Mutu dirangkum dalam Bab VII Pengawasan Mutu.

- 2.11 Kepala Pemastian Mutu, Kepala Produksi dan Kepala Pengawasan Mutu memiliki tanggung jawab bersama atau menerapkan bersama, semua aspek yang berkaitan dengan mutu termasuk khususnya desain, pelaksanaan, pemantauan dan perawatan SMIOT yang efektif. Hal ini termasuk yang tercakup dalam peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berlaku:
- a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain termasuk amandemen;
 - b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan;
 - c) higiene pabrik;
 - d) validasi proses;
 - e) pelatihan;
 - f) persetujuan dan pemantauan pemasok bahan;

- g) persetujuan dan pemantauan terhadap IOT pembuat obat tradisional kontrak dan penyedia kegiatan alih daya terkait CPOTB lain;
- h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
- i) penyimpanan catatan;
- j) pemantauan kepatuhan persyaratan CPOTB;
- k) pemeriksaan, investigasi dan pengambilan sampel untuk pemantauan hal-hal yang mungkin berpengaruh terhadap mutu produk;
- l) ikut serta dalam pelaksanaan Tinjauan Manajemen terhadap kinerja proses, mutu produk dan SMIOT serta mendorong perbaikan berkelanjutan; dan
- m) memastikan komunikasi yang tepat waktu dan efektif, dan proses eskalasi berjalan untuk mengangkat permasalahan mutu ke tingkat manajemen yang tepat.

PELATIHAN

- 2.12 IOT hendaklah mengadakan pelatihan bagi seluruh personel yang karena tugasnya berada di area produksi dan gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personel teknik, pemeliharaan dan pembersihan), dan bagi personel lain yang kegiatannya berdampak pada mutu produk.
- 2.13 Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik SMIOT dan CPOTB, personel baru hendaklah memperoleh pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan kepadanya. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektivitas penerapannya hendaklah dievaluasi secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui oleh masing-masing Kepala Bagian dan bila perlu disetujui juga oleh Kepala Pemastian Mutu. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.
- 2.14 Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personel yang bekerja di area di mana kontaminasi menimbulkan bahaya, misalnya area bersih (misalnya area penimbangan, pengolahan) atau area penanganan bahan berisiko tinggi (misalnya afrodisiak), atau menimbulkan sensitisasi (misalnya gatal).
- 2.15 Pengunjung atau personel yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak dibawa masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat.
- 2.16 SMIOT dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.

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

KONSULTAN

- 2.25 Seorang konsultan hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang memadai, atau kombinasinya, untuk memberi saran atas subjek yang dia kuasai.
- 2.26 Data yang mencakup nama, alamat, kualifikasi, dan jenis layanan yang diberikan oleh para Konsultan hendaklah dijaga.

BAB III

BANGUNAN-FASILITAS

PRINSIP

Bangunan-fasilitas untuk pembuatan obat tradisional hendaklah 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 hendaklah dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil risiko terjadi kekeliruan, kontaminasi dan kontaminasi silang dan kesalahan lain, dan memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindari pencemaran silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat tradisional.

UMUM

- 3.1 Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindari kontaminasi dari lingkungan sekitar, seperti kontaminasi dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap kontaminasi tersebut.
- 3.2 Bangunan-fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah dikelola.
- 3.3 Pasokan listrik, pencahayaan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap obat tradisional selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap keakuratan fungsi dari peralatan.
- 3.4 Bangunan-fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarangnya serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian hewan pengerat dan hama.
- 3.5 Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personel yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personel yang tidak bekerja di area tersebut.
- 3.6 Seluruh bangunan-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-fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak merugikan mutu obat tradisional.

- 3.7 Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan:
- a) kompatibilitas dengan kegiatan pembuatan lain yang mungkin dilakukan di dalam fasilitas yang sama atau fasilitas yang berdampingan; dan
 - b) pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personel dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.8 Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di ruang atau area yang ditentukan:
- a) administrasi;
 - b) penerimaan bahan;
 - c) penyimpanan bahan mentah yang baru diterima dari pemasok;
 - d) penyortiran;
 - e) pencucian;
 - f) pengeringan;
 - g) pengambilan sampel;
 - h) penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
 - i) penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
 - j) perajangan/penggilingan;
 - k) ekstraksi, jika ada;
 - l) pengolahan;
 - m) pengawasan selama-proses;
 - n) pencucian peralatan;
 - o) penyimpanan peralatan;
 - p) penyimpanan produk antara dan produk ruahan;
 - q) pengemasan;
 - r) pengarrantinaan produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir;
 - s) pengiriman produk; dan
 - t) pengujian dalam rangka pengawasan mutu.

AREA PENIMBANGAN

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

AREA PRODUKSI

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

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

Fasilitas terdedikasi dipersyaratkan untuk pembuatan obat tradisional yang berisiko karena:

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

Panduan lebih lanjut dapat dilihat di Bab V Produksi.

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

yang cepat serta efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai hendaklah berbentuk lengkungan.

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

Kelas kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat tradisional merujuk pada tabel di bawah ini:

Tabel 2. Klasifikasi Kelas Kebersihan Ruangan.

Kelas	Kegiatan	Keterangan
1A	Ekstraksi lanjutan, pengolahan sediaan oral, sediaan untuk menangani luka terbuka dan sediaan yang mengandung produk berisiko tinggi;	Jumlah partikel dan mikroba dalam ruang kegiatan ditetapkan oleh masing-masing Industri Obat Tradisional, berdasar kajian risiko dari jenis sediaan yang ditangani
1B	Pengolahan sediaan selain yang tercantum dalam 1A; sediaan serbuk, pil, obat luar (setengah padat dan COL)	Jumlah mikroba dalam ruang kegiatan ditetapkan oleh masing-masing Industri Obat Tradisional, berdasar kajian risiko dari jenis sediaan yang ditangani
2	Ekstraksi awal, pengemasan sekunder	Ruang pengemasan sekunder yang tidak berhubungan langsung dengan area luar; untuk memasuki ruang ini disarankan melewati suatu ruang antara.
3	Gudang, penyiapan bahan awal (penyortiran, pencucian, pengeringan, perajangan, penggilingan), Laboratorium	Gudang kotor dipisahkan dari ruang/ area penyiapan bahan awal dan gudang bersih.

Ketentuan kelas kebersihan 1A dan 1B dapat mengacu ke Kelas E Pedoman CPOB untuk pengolahan produk nonsteril, di mana persyaratan jumlah maksimum partikulat udara pada kondisi nonoperasional adalah 3.520.000 partikel/m³ untuk partikel ukuran $\geq 0,5 \mu\text{m}$ dan 29.000 untuk partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$.

- 3.22 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 (misal penghisap debu, ruang terdedikasi) untuk mencegah kontaminasi silang dan untuk memudahkan pembersihan.
- 3.23 Fasilitas pengemasan obat tradisional hendaklah didesain secara khusus dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauran atau kontaminasi silang.

- 3.24 Area produksi hendaklah mendapat pencahayaan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.
- 3.25 Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi.
- 3.26 Pintu area produksi yang berhubungan langsung ke lingkungan luar, seperti pintu bahaya kebakaran, hendaklah ditutup rapat. Pintu tersebut hendaklah diamankan sedemikian rupa sehingga hanya dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai pintu ke luar. Pintu di dalam area produksi yang berfungsi sebagai barrier terhadap kontaminasi silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.

AREA PENYIMPANAN

- 3.27 Bahan obat tradisional hendaklah disimpan di area terpisah. Area penyimpanan hendaklah dilengkapi sedemikian rupa untuk memberi perlindungan terhadap masuknya serangga atau hewan lain terutama hewan pengerat. Tindakan efektif hendaklah diambil untuk mencegah penyebaran hewan-hewan tersebut dan mikroba yang dibawa oleh bahan mentah obat tradisional untuk mencegah kontaminasi atau pertumbuhan jamur dan mencegah kontaminasi silang. Area khusus hendaklah digunakan untuk menggarantina bahan obat tradisional yang masuk dan bahan obat tradisional yang diluluskan.
- 3.28 Area penyimpanan hendaklah diventilasi dengan baik dan wadah hendaklah diletakkan sedemikian rupa sehingga memudahkan sirkulasi udara.
- 3.29 Perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap kebersihan dan perawatan yang baik di area penyimpanan yang menimbulkan debu.
- 3.30 Penyimpanan Bahan Awal dan Produk Jadi Obat Tradisional mungkin membutuhkan kondisi penyimpanan khusus seperti kelembaban, suhu, dan perlindungan terhadap cahaya: kondisi penyimpanan ini hendaklah tersedia dan dimonitor.
- 3.31 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.

- 3.32 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; secara khusus area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat pencahayaan yang cukup serta suhunya dipertahankan dalam batas yang ditetapkan.
- 3.33 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban, perlindungan terhadap cahaya) dibutuhkan, kondisi tersebut hendaklah disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.
- 3.34 Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang masuk, bila diperlukan, sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.
- 3.35 Apabila status karantina dijamin dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personel yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.
- 3.36 Hendaklah disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau kontaminasi silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.
- 3.37 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik dari peredaran atau yang dikembalikan.
- 3.38 Bahan atau produk yang berpotensi tinggi hendaklah disimpan di area yang terkunci dan terjamin keamanannya.
- 3.39 Bahan pengemas cetak merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran obat tradisional menurut penandaannya. Perhatian khusus hendaklah diberikan dalam penyimpanan bahan ini di tempat terkunci agar terjamin keamanannya.

AREA PENGAWASAN MUTU

- 3.40 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian mikrobiologi hendaklah dipisahkan dari area pengujian lain.

- 3.41 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah pencampurbauran dan kontaminasi silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan dokumen.
- 3.42 Ruangan terpisah mungkin diperlukan untuk melindungi instrumen yang sensitif terhadap gangguan listrik, getaran, kelembaban dan gangguan lain, atau bila perlu untuk mengisolasi instrumen.
- 3.43 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 mikrobiologi.

SARANA PENDUKUNG

- 3.44 Ruang istirahat dan kantin hendaklah terpisah dari area lain.
- 3.45 Fasilitas untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet hendaklah disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area penyimpanan. Ruang ganti pakaian untuk area produksi hendaklah berada di area produksi namun terpisah dari ruang produksi.
- 3.46 Letak bengkel perbaikan dan pemeliharaan peralatan hendaklah terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, aksesoris mesin dan perkakas bengkel di area produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan alat tersebut.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI BANGUNAN-FASILITAS

- 3.47 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat tradisional hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 3.48 Hendaklah tersedia dalam jumlah yang cukup sarana toilet dengan ventilasi yang baik dan tempat cuci bagi personil yang letaknya mudah diakses dari area pembuatan.
- 3.49 Hendaklah disediakan fasilitas yang memadai untuk penyimpanan pakaian personil dan milik pribadinya di tempat yang tepat.

- 3.50 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Fasilitas ini hendaklah memenuhi standar saniter.
- 3.51 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.
- 3.52 Rodentisida, insektisida, agen fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mengontaminasi peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 3.53 Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agen fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah kontaminasi terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat tradisional, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodentisida, insektisida dan fungisida hendaklah tidak digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.
- 3.54 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan fasilitas dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.
- 3.55 Prosedur sanitasi hendaklah berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purnawaktu selama pekerjaan operasional biasa.
- 3.56 Segala praktik tidak higienis di area pembuatan atau area lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu produk, hendaklah dilarang.

BAB IV PERALATAN

PRINSIP

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

Peralatan, filter (penyaring), dan lain-lain, yang digunakan dalam proses pembuatan harus kompatibel dengan pelarut yang dipakai, untuk mencegah pelepasan dan atau absorpsi bahan yang tidak diinginkan dapat memengaruhi produk.

DESAIN DAN KONSTRUKSI

Desain dan konstruksi peralatan hendaklah memenuhi persyaratan sebagai berikut:

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

diterapkan, peralatan hendaklah segera dikeringkan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme.

- 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 (misalnya, termostat) hendaklah dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut hendaklah disimpan.
- 4.11 Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi tidak boleh melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbes tidak boleh digunakan walaupun sesudahnya disaring kembali menggunakan filter khusus yang tidak melepaskan serat.
- 4.12 Pipa air suling, air deionisasi dan bila perlu pipa air lain untuk produksi hendaklah disanitasi sesuai prosedur tertulis. Prosedur tersebut hendaklah berisi rincian batas cemaran mikroba dan tindakan yang harus dilakukan.

PEMASANGAN DAN PENEMPATAN

- 4.13 Peralatan hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah risiko kesalahan atau kontaminasi.
- 4.14 Peralatan satu sama lain hendaklah ditempatkan pada jarak yang cukup untuk menghindari kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan kecampurbauran produk.
- 4.15 Semua sabuk (*belt*) dan puli (*pulley*) mekanis terbuka hendaklah dilengkapi dengan pengaman.
- 4.16 Air, uap dan udara bertekanan atau vakum serta saluran lain hendaklah dipasang sedemikian rupa agar mudah diakses pada tiap tahap proses. Pipa hendaklah diberi penandaan yang jelas untuk menunjukkan isi dan arah aliran.

- 4.17 Tiap peralatan utama hendaklah diberi tanda dengan nomor identitas yang jelas. Nomor ini dicantumkan di dalam semua perintah dan catatan bets untuk menunjukkan unit atau peralatan yang digunakan pada pembuatan bets tersebut kecuali bila peralatan tersebut hanya digunakan untuk satu jenis produk saja.
- 4.18 Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, hendaklah dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

- 4.19 Setelah digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan baik bagian luar maupun bagian dalam sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari bets sebelumnya telah dihilangkan.
- 4.20 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko kontaminasi produk.
- 4.21 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.
- 4.22 Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat tradisional hendaklah dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini hendaklah dirancang agar kontaminasi peralatan oleh bahan pembersih atau sanitasi dapat dicegah.
- 4.23 Prosedur ini hendaklah meliputi penanggung jawab pembersihan, jadwal, metode, peralatan dan bahan yang dipakai dalam pembersihan serta metode pembongkaran dan perakitan kembali peralatan yang mungkin diperlukan untuk memastikan pembersihan yang benar terlaksana. Jika perlu, prosedur juga meliputi desinfeksi peralatan, penghilangan identitas bets sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan.
- 4.24 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, dan pemeriksaan sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.
- 4.25 Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap kontaminasi mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam

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

PERAWATAN

- 4.26 Peralatan hendaklah dirawat sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau kontaminasi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- 4.27 Kegiatan perbaikan dan perawatan tidak boleh menimbulkan risiko terhadap mutu produk.
- 4.28 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat penguji suhu hendaklah dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.
- 4.29 Prosedur tertulis untuk perawatan peralatan hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 4.30 Pelaksanaan perawatan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat ditulis dalam catatan bets.
- 4.31 Peralatan dan alat bantu hendaklah dibersihkan, disimpan, dan bila perlu disanitasi dan didesinfeksi untuk mencegah kontaminasi atau sisa bahan dari proses sebelumnya yang akan memengaruhi mutu produk termasuk produk antara di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang telah ditentukan.
- 4.32 Bila peralatan digunakan untuk membuat produk secara kontinu dan secara kampanye pada bets yang berurutan dari produk dan produk antara yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: tingkat mikroba yang melebihi batas).
- 4.33 Peralatan umum (tidak dikhususkan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan untuk memproduksi produk yang berbeda demi pencegahan kontaminasi-silang.
- 4.34 Isi dan status kebersihan peralatan hendaklah diinformasikan dengan cara yang jelas dan tepat pada penandaannya.
- 4.35 Buku log untuk peralatan utama dan kritis yang mencakup validasi dan pembersihan yang telah dilakukan, termasuk tanggal dan personel yang melakukan kegiatan tersebut hendaklah disimpan.

BAB V PRODUKSI

PRINSIP

Kegiatan produksi harus dilaksanakan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOTB yang menjamin senantiasa menghasilkan obat tradisional yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin produksi dan izin edar (registrasi).

UMUM

- 5.1 Untuk memastikan bukan hanya kualitas, tapi juga keamanan dan khasiat produk kompleks yang berasal dari alam misalnya obat tradisional, penetapan langkah-langkah produksi yang jelas adalah esensial.
- 5.2 Untuk bahan mentah - baik yang dibudidayakan maupun yang hidup secara liar, dan yang digunakan baik dalam bentuk bahan mentah maupun sudah melalui teknik pengolahan sederhana (misal perajangan atau penghalusan) - tahap kritis pertama dalam proses produksi, dalam hal ini di mana pedoman ini mulai diterapkan, hendaklah ditentukan dengan jelas. Penjelasan tentang hal tersebut hendaklah dinyatakan dan didokumentasikan. Petunjuk diberikan seperti berikut; namun untuk proses seperti ekstraksi, fermentasi dan pemurnian, penentuannya hendaklah ditetapkan berdasarkan kasus-per-kasus.
 - a) Pengumpulan/pembudidayaan dan/atau pemanenan, proses pasca panen termasuk pemotongan pertama dari bahan alamiah hendaklah dijelaskan secara rinci;
 - b) Jika diperlukan penghalusan lebih lanjut dalam proses pembuatannya, hendaklah hal tersebut dilakukan sesuai CPOTB;
 - c) Dalam hal Bahan Aktif Obat Tradisional (BAOT), sesuai definisi dalam Glosarium, terdiri hanya dari rajangan atau serbuk, penerapan pedoman ini dimulai pada proses fisik yang mengikuti pemotongan awal dan perajangan, dan termasuk pengemasan;
 - d) Jika ekstrak digunakan, prinsip-prinsip dari pedoman ini hendaklah diberlakukan pada setiap tahap produksi mengikuti proses pascapanen dan/atau pascapengumpulan; dan
 - e) Dalam hal produk jadi diolah secara fermentasi, penerapan CPOTB hendaklah meliputi seluruh tahap produksi sejak pemotongan awal dan penghalusan. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pemasukan mikroba ke dalam proses fermentasi.
- 5.3 Bahan hendaklah ditangani dengan cara yang tidak merusak produk. Pada saat bahan alam tiba di pabrik hendaklah langsung diturunkan dan dibongkar. Selama proses ini berlangsung hendaklah bahan alam dihindarkan kontak langsung dengan tanah. Lebih lanjut, hendaklah

juga dihindarkan dari sinar matahari langsung (kecuali hal tersebut merupakan kebutuhan spesifik, misal pengeringan dengan sinar matahari) dan hendaklah terlindung dari hujan serta kontaminasi mikroba.

- 5.4 Hendaklah diperhatikan “kelas kebersihan“ atas kebutuhan area bersih dengan mempertimbangkan kemungkinan kontaminasi mikroba yang tinggi dari bahan alam. Klasifikasi kebersihan yang berlaku untuk area produksi bahan obat kemungkinan tidak bisa digunakan untuk pengolahan bahan alam. Persyaratan yang detil dan spesifik hendaklah dibuat untuk menghindari kontaminasi mikroba terhadap peralatan, udara, permukaan dan personil, dan juga toilet, utilitas, sarana dan sistem penunjang (misal air dan udara bertekanan).
- 5.5 Pemilihan metode pembersihan yang sesuai dengan karakteristik bahan alam yang diproses hendaklah dilakukan dengan hati-hati. Apabila perendaman bahan dengan air atau bahan lain yang sesuai (misal disinfektan) tidak bisa dihindarkan (misal untuk menghilangkan bakteri *coliform*), hendaklah bahan tersebut digunakan dengan dosis yang sesuai.
- 5.6 Kehadiran bahan alam dari spesies dan varietas yang berbeda, atau bagian tanaman/hewan yang berbeda hendaklah dikendalikan selama proses produksi untuk mencegah kontaminasi, kecuali telah dipastikan bahwa bahan tersebut ekuivalen.
- 5.7 Bahan yang mungkin melepaskan serat atau kontaminan lain seperti kardus atau palet kayu tidak boleh dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan.
- 5.8 Jika dalam Prosedur Pengolahan Induk disebutkan batas waktu, untuk memastikan kualitas produk antara dan produk jadi, hendaklah batas tersebut tidak dilampaui. Makin sedikit diketahui komponen yang menghasilkan aktivitas terapeutik, hendaklah semakin ketat ketentuan ini ditaati. Meskipun demikian, batas waktu tersebut kemungkinan tidak sesuai ketika proses berjalan untuk mencapai target parameter tertentu (misal pengeringan sampai mencapai spesifikasi yang ditetapkan) karena penyelesaian tahap proses ditentukan oleh pengambilan sampel selama-proses dan pengujian.
- 5.9 Produksi hendaklah dilakukan dan disupervisi oleh personel yang kompeten.
- 5.10 Seluruh proses penanganan bahan awal sampai produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.

- 5.11 Seluruh bahan awal yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Wadah hendaklah dibersihkan di mana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.
- 5.12 Kerusakan wadah dan masalah lain yang berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.13 Bahan awal yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- 5.14 Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penanganan penerimaan bahan awal.
- 5.15 Semua bahan awal dan produk jadi hendaklah disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara rapi dan teratur untuk memudahkan segregasi antar bets dan rotasi stok.
- 5.16 Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.
- 5.17 Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau berurutan dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.
- 5.18 Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap kontaminasi mikroba atau kontaminasi lain pada tiap tahap pengolahan.
- 5.19 Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat berbahaya, mencakup bahan yang menyebabkan sensitisasi.
- 5.20 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai hendaklah diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini hendaklah juga menyebutkan tahap proses produksi.
- 5.21 Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label berwarna sering kali sangat membantu untuk menandakan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).

- 5.22 Pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer bahan dan produk dari satu ke tempat lain telah tersambung dengan benar.
- 5.23 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada persetujuan tertulis dari Kepala Pemastian Mutu dan bila perlu melibatkan Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.24 Akses ke bangunan-fasilitas produksi hendaklah dibatasi hanya untuk personel yang berwenang.

BAHAN AWAL

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

Bahan Aktif

Ketertelusuran rantai pasokan dan risiko terkait hendaklah ditetapkan, mulai dari bahan awal untuk pembuatan bahan aktif hingga produk jadi, dan hendaklah dinilai secara resmi dan diverifikasi berkala.

Tindakan yang tepat hendaklah dilakukan untuk mengurangi risiko terhadap mutu bahan aktif.

Catatan rantai pasokan dan ketertelusuran untuk setiap bahan aktif obat tradisional (termasuk bahan awal untuk pembuatan bahan aktif) hendaklah tersedia dan disimpan oleh Industri Obat Tradisional (IOT).

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

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

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

Eksipien

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

- 5.29 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 tidak boleh dipakai.
- 5.30 Tiap penerimaan atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas penerimaan atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang penerimaan atau bets yang akan diperiksa.

- 5.31 Apabila dalam satu penerimaan terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.
- 5.32 Terhadap penerimaan bahan awal, hendaklah dilakukan pemeriksaan keutuhan tiap wadah mencakup kerusakan segel dan kesesuaian antara catatan pengiriman, pesanan pembelian, label pemasok dan pabrik pembuat bahan awal sesuai daftar pemasok yang disetujui yang dikelola oleh IOT. Pemeriksaan terhadap setiap penerimaan hendaklah didokumentasikan. Sampel bahan awal hendaklah diambil oleh personel dengan metode yang disetujui oleh Kepala Pengawasan Mutu.
- 5.33 Wadah dari mana sampel bahan awal diambil hendaklah diberi identifikasi.
- 5.34 Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi.
- 5.35 Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu penerimaan berisi bahan awal yang benar, dan dilakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.
- 5.36 Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh Kepala Pengawasan Mutu.
- 5.37 Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
- a) nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - b) nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
 - c) status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak); dan
 - d) tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.
- Jika digunakan sistem penyimpanan terkomputerisasi yang divalidasi penuh, maka semua keterangan di atas tidak perlu ditampilkan dalam bentuk tulisan terbaca pada label.
- 5.38 Untuk menjamin identitas isi bahan awal dalam tiap wadah hendaklah dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya hendaklah diidentifikasi (Lihat Bab VII Pengawasan Mutu, Butir 7.12 – 7.14).
- 5.39 Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan hanya oleh personel yang ditunjuk oleh Kepala Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dari label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan

nama atau logo perusahaan). Bila status bahan mengalami perubahan, maka label penunjuk status hendaklah juga diubah.

- 5.40 Stok bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat, diberi label dengan benar dan dalam kondisi yang baik. Terhadap bahan awal tersebut hendaklah dilakukan pengambilan sampel dan pengujian ulang secara berkala sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. Pelaksanaan pengambilan sampel ulang hendaklah diawali dengan penempelan label uji ulang dan/atau dengan menggunakan sistem dokumentasi yang sama efektifnya.
- 5.41 Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh Bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan atau tanggal uji ulang yang boleh digunakan. Uji ulang hendaklah dilakukan mengikuti spesifikasi awal.
- 5.42 Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikondisikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya hendaklah disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.
- 5.43 Penyerahan bahan awal hendaklah dilakukan hanya oleh personel yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan stok bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi stok dapat dilakukan.
- 5.44 Semua bahan awal yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang mencolok, ditempatkan terpisah dan dimusnahkan atau dikembalikan kepada pemasoknya.
- 5.45 IOT bertanggung jawab atas pengujian bahan awal¹ sebagaimana dijelaskan dalam dokumen registrasi. Mereka dapat menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat bahan awal yang disetujui tetapi minimal harus melakukan uji identifikasi² sesuai dengan Bab VII Pengawasan Mutu.
- 5.46 Alasan untuk mengalihdayakan pengujian hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan. Persyaratan berikut hendaklah dipenuhi:
- a) Perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap pengendalian distribusi (transportasi, kegiatan penjualan partai besar, penyimpanan dan pengiriman) untuk menjaga karakteristik mutu bahan awal dan untuk memastikan bahwa hasil pengujian tetap sesuai untuk bahan yang dikirim;

¹ Pendekatan serupa hendaklah diterapkan pada bahan pengemas sebagaimana tercantum dalam Butir 5.117.

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

- b) IOT hendaklah melakukan audit, baik dilakukan sendiri maupun oleh pihak ketiga, pada interval yang tepat berdasarkan risiko lokasi pelaksanaan pengujian bahan awal (termasuk pengambilan sampel) untuk memastikan kepatuhan terhadap CPOTB dan spesifikasi serta metode pengujian yang tertera pada dokumen registrasi;
 - c) Sertifikat analisis yang diberikan oleh pabrik pembuat/pemasok bahan awal hendaklah ditandatangani oleh orang yang ditunjuk terqualifikasi dan memiliki pengalaman yang sesuai. Tanda tangan tersebut memastikan bahwa setiap bets telah diperiksa pemenuhannya terhadap spesifikasi produk yang disepakati kecuali jika kepastian ini diberikan secara terpisah. Tanda tangan elektronik yang tervalidasi dapat diterima;
 - d) IOT hendaklah memiliki pengalaman yang memadai dalam berurusan dengan pabrik pembuat bahan awal (termasuk pengalaman dalam menangani pemasok). Pengalaman yang dimaksud termasuk penilaian bets yang diterima sebelumnya dan riwayat kepatuhan sebelum dilakukan pengurangan pengujian *in-house*. Setiap perubahan signifikan dalam proses pembuatan atau pengujian hendaklah dipertimbangkan;
 - e) IOT hendaklah juga melakukan (atau melalui laboratorium kontrak yang disetujui) analisis lengkap pada interval yang tepat berdasarkan risiko dan membandingkan hasilnya dengan sertifikat analisis bahan dari pabrik pembuat untuk memeriksa kebenarannya. Bila pada pengujian ini teridentifikasi ketidaksesuaian hasil analisis, hendaklah dilakukan investigasi dan diambil tindakan yang tepat. Keberterimaan seluruh sertifikat analisis dari pabrik pembuat hendaklah dihentikan sampai investigasi dan tindakan tersebut telah dituntaskan.
- 5.47 Penimbangan bahan awal hendaklah dilakukan oleh personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis untuk memastikan bahan yang benar yang ditimbang atau diukur dengan akurat ke dalam wadah yang bersih dan diberi label dengan benar.
- 5.48 Setiap bahan yang ditimbang atau diukur hendaklah diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.
- 5.49 Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap bets hendaklah dikumpulkan dan diberi label jelas.
- 5.50 Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.

VALIDASI

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

PENCEGAHAN KONTAMINASI SILANG

- 5.55 Pada umumnya, pembuatan produk nonobat tradisional hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk pembuatan obat tradisional, namun, jika ada justifikasi, hal tersebut dapat diperbolehkan selama tindakan untuk mencegah kontaminasi silang yang dijelaskan pada Butir selanjutnya serta pada Bab III Bangunan-Fasilitas dapat diterapkan. Pembuatan dan/atau penyimpanan racun teknis, seperti pestisida (kecuali jika digunakan sebagai bahan pengendali hama pada sarana pembuatan obat tradisional) dan herbisida, tidak boleh dilakukan di area yang digunakan untuk pembuatan dan/atau penyimpanan produk obat tradisional.
- 5.56 Tiap tahap proses, produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap kontaminasi mikroba dan kontaminasi lain.
- 5.57 Kontaminasi bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain hendaklah dicegah. Risiko kontaminasi silang ini dapat timbul akibat debu, gas, uap, aerosol, bahan genetik atau organisme dari bahan aktif, bahan lain (bahan awal maupun yang sedang diproses), produk yang sedang diproses, residu yang tertinggal pada alat, dan pakaian kerja serta kulit operator yang tidak terkontrol. Risiko tersebut di atas hendaklah dinilai. Tingkat risiko kontaminasi dapat bervariasi tergantung dari sifat kontaminan dan produk yang terkontaminasi. Di antara kontaminan yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, dan bahan lain berpotensi tinggi. Produk yang paling

terpengaruh oleh kontaminasi silang adalah sediaan yang diberikan pada luka terbuka dan sediaan yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang. Bagaimanapun, kontaminasi terhadap semua produk berisiko terhadap keselamatan konsumen, tergantung pada sifat dan tingkat kontaminasi.

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

Tindakan Teknis

- a) fasilitas pembuatan terdedikasi (bangunan-fasilitas dan peralatan);
- b) desain proses pembuatan, bangunan-fasilitas dan peralatan yang dapat meminimalisasi risiko kontaminasi silang selama pemrosesan, pemeliharaan dan pembersihan;
- c) penggunaan "sistem tertutup" untuk pemrosesan dan transfer bahan/produk antar peralatan;
- d) pembuangan debu terkendali di dekat sumber kontaminan, misal melalui ekstraksi di tempat;
- e) dedikasi peralatan, dedikasi bagian kontak produk atau dedikasi bagian tertentu yang sulit dibersihkan (misal filter), dedikasi alat pemeliharaan;

- f) penggunaan peralatan yang dirancang untuk memudahkan pembersihan;
- g) penggunaan penyangga udara dan pengaturan perbedaan tekanan yang tepat untuk membatasi kontaminan udara potensial dalam suatu area tertentu;
- h) meminimalkan risiko kontaminasi yang disebabkan oleh resirkulasi atau pemasukan kembali udara yang tidak ditangani atau penanganan yang tidak memadai;
- i) penggunaan sistem otomatis pembersihan-di-tempat yang tervalidasi efektivitasnya; dan
- j) pemisahan tempat pencucian, pengeringan dan penyimpanan peralatan untuk area pencucian umum.

Tindakan Terorganisasi

- a) pendedikasian seluruh fasilitas pembuatan secara kampanye (yang didedikasikan melalui pemisahan berdasarkan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang telah divalidasi;
- b) verifikasi pembersihan setelah setiap kampanye produk hendaklah dipertimbangkan sebagai alat pendeteksi untuk mendukung keefektifan MRM untuk produk yang dianggap memberikan risiko lebih tinggi;
- c) pencatatan terhadap tumpahan, kejadian tidak sengaja atau penyimpangan prosedur;
- d) desain proses pembersihan untuk bangunan-fasilitas dan peralatan sedemikian rupa sehingga proses pembersihan tersebut tidak menyebabkan risiko kontaminasi silang;
- e) desain catatan rinci untuk proses pembersihan demi pemastian penyelesaian pembersihan sesuai dengan prosedur yang disetujui dan penggunaan label status bersih pada peralatan dan area pembuatan;
- f) penggunaan area pencucian umum secara kampanye; dan
- g) supervisi perilaku kerja untuk memastikan efektivitas pelatihan dan kepatuhan dengan prosedur terkait.

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

SISTEM PENOMORAN BETS/LOT

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

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

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

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

PENIMBANGAN-PENYERAHAN

- 5.66 Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi serta rekonsiliasi yang lengkap. Pengendalian terhadap pengeluaran bahan dan produk tersebut untuk produksi, dari gudang, area penyerahan, atau antar bagian produksi, adalah sangat penting.
- 5.67 Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan hendaklah tercakup dalam prosedur tertulis.
- 5.68 Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, hendaklah didokumentasikan dengan benar.
- 5.69 Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Bagian Pengawasan Mutu dan masih belum kedaluwarsa yang boleh diserahkan.
- 5.70 Untuk menghindarkan terjadi kecampurbauran, kontaminasi silang, kehilangan identitas dan ketidakjelasan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu bets saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan hendaklah diangkut dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikutnya.
- 5.71 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal hendaklah diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.72 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.
- 5.73 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personel yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.

- 5.74 Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dipertahankan kebersihannya.
- 5.75 Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.
- 5.76 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh Supervisor Produksi sebelum dikirim ke area produksi.
- 5.77 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap bets hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang yang jelas.

PENGEMBALIAN

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

OPERASI PENGOLAHAN – PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN

- 5.80 Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.
- 5.81 Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 5.82 Kondisi lingkungan di area pengolahan hendaklah dipantau dan dikendalikan agar selalu berada pada tingkat yang dipersyaratkan untuk kegiatan pengolahan. Sebelum kegiatan pengolahan dimulai hendaklah diambil langkah untuk memastikan area pengolahan dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengolahan yang akan dilakukan.
- 5.83 Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.
- 5.84 Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dijustifikasi dan dilaporkan.

- 5.85 Wadah dan tutup yang dipakai untuk bahan yang akan diolah, produk antara dan produk ruahan hendaklah bersih dan dibuat dari bahan yang tepat sifat dan jenisnya untuk melindungi produk atau bahan terhadap kontaminasi atau kerusakan.
- 5.86 Semua wadah dan peralatan yang berisi produk antara hendaklah diberi label dengan benar yang menunjukkan tahap pengolahan. Sebelum label ditempelkan, semua penandaan terdahulu hendaklah dihilangkan.
- 5.87 Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label dan disimpan dalam kondisi yang tepat.
- 5.88 Proses kritis hendaklah divalidasi (lihat “Validasi” pada Bab ini dan Bab XII Kualifikasi dan Validasi)
- 5.89 Semua pengawasan selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.
- 5.90 Hasil nyata tiap tahap pengolahan bets hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoretis.
- 5.91 Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 5.92 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.
- 5.93 Untuk sistem kritis yang tergantung pada operasi komputer hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

BAHAN DAN PRODUK KERING

- 5.94 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan kontaminasi-silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, perawatan serta penggunaan sarana dan peralatan. Apabila memungkinkan hendaklah dipakai sistem pengolahan tertutup atau metode lain yang sesuai.
- 5.95 Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi terhadap produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menahan debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.
- 5.96 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap kontaminasi serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan

gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan, *punch* dan *die* hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.

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

Pencampuran dan Granulasi

- 5.98 Obat tradisional yang mengandung komponen dengan khasiat terapeutik yang diketahui sering kali distandardisasi (yakni ditetapkan terhadap kandungan tertentu dari komponen tersebut). Metode yang digunakan dalam standardisasi hendaklah didokumentasikan.

- 5.99 Jika ditambahkan bahan lain untuk mencapai tujuan standardisasi perlu menspesifikasi jumlah yang ditambahkan dalam suatu rentang. Pencampuran suatu bahan dari beberapa bets yang berbeda (contoh: sebelum ekstraksi) atau pencampuran beberapa lot sediaan sejenis boleh dilakukan dengan kajian risiko. Untuk menjamin penelusuran kembali maka catatan hendaklah disimpan. Proses pencampuran hendaklah dikendalikan dan didokumentasikan dengan baik dan, bila berlaku, bets campuran hendaklah diperiksa kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan. Pencampuran bets hendaklah hanya dilakukan bila homogenitas campuran bisa dijamin. Proses-proses ini hendaklah didokumentasikan dengan baik.

- 5.100 Bets obat tradisional yang hasil ujinya di luar spesifikasi hendaklah tidak dicampur dengan bets lain dengan tujuan untuk pemenuhan spesifikasi kecuali untuk standardisasi kandungan komponen dengan efek terapeutik yang diketahui. Sebelum pencampuran hendaklah dipastikan bahwa setiap bets dibuat dengan menggunakan proses yang ditetapkan, masing-masing telah diuji memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.

- 5.101 Jika ada parameter fisis tertentu yang kritis, maka proses pencampuran bets hendaklah dibuktikan homogenitasnya. Pembuktian hendaklah mencakup pemeriksaan parameter kritis (misalnya *bulk density* dan *tap density*) yang kemungkinan terpengaruh oleh proses pencampuran.

- 5.102 Tanggal kedaluwarsa bets campuran hendaklah ditetapkan berdasarkan tanggal pembuatan bets tertua dari komponen campuran tersebut.

- 5.103 Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem penghisap debu, kecuali digunakan sistem tertutup.

- 5.104 Parameter operasional yang kritis (misal: waktu, kecepatan dan suhu) untuk tiap proses pencampuran, pengadukan dan pengeringan hendaklah tercantum dalam dokumen produksi induk, dan dipantau selama proses berlangsung serta dicatat dalam catatan bets.
- 5.105 Kantong *filter* yang dipasang pada mesin pengering *fluid bed* tidak boleh dipakai untuk produk yang berbeda tanpa pencucian lebih dahulu. Untuk produk yang berisiko tinggi atau yang dapat menimbulkan sensitisasi hendaklah digunakan kantong *filter* khusus bagi masing-masing produk. Udara yang masuk ke dalam alat pengering ini hendaklah disaring. Hendaklah dilakukan tindakan pengamanan untuk mencegah kontaminasi silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.
- 5.106 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko kontaminasi atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.
- 5.107 Mesin pencetak tablet hendaklah dilengkapi dengan fasilitas penghisap debu yang efektif dan ditempatkan sedemikian rupa untuk menghindari kecampurbauran antar produk. Tiap mesin hendaklah ditempatkan dalam ruangan terpisah. Kecuali mesin tersebut digunakan untuk produk yang sama atau dilengkapi sistem pengendali udara yang tertutup maka dapat ditempatkan dalam ruangan tanpa pemisah.
- 5.108 Untuk mencegah kecampurbauran perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.
- 5.109 Hendaklah selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.
- 5.110 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam bets tablet yang bersangkutan.
- 5.111 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan hendaklah ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada Catatan Pengolahan Bets.
- 5.112 Tiap kali sebelum dan setelah dipakai, *punch* and *die* hendaklah diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian hendaklah disimpan.
- 5.113 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan memiliki mutu yang tepat.

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

Pengisian Kapsul Keras

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

5.116 Persyaratan-persyaratan yang tercantum pada Butir 5.106 – 5.111 pada Pencetakan Tablet juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.

Penandaan Tablet Salut dan Kapsul

5.117 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari kecampurbauran selama proses penandaan tablet salut dan kapsul.

Bilamana dilakukan penandaan pada produk atau betas yang berbeda dalam saat yang bersamaan hendaklah dilakukan pemisahan yang memadai.

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

5.119 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari kecampurbauran selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP

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

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

5.122 Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit mungkin ada sambungan-mati (*dead-legs*)

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

- 5.123 Penggunaan peralatan dari kaca hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 5.124 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Perawatan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindari proliferasi mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.
- 5.125 Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke dalam tangki penyimpanan.
- 5.126 Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan, produk antara, atau produk ruahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.
- 5.127 Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, hendaklah diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan.
- 5.128 Akurasi 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).
- 5.129 Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.
- 5.130 Apabila produk ruahan tidak langsung dikemas hendaklah dibuat ketetapan mengenai waktu paling lama produk ruahan boleh disimpan serta kondisi penyimpanannya dan ketetapan ini hendaklah dipatuhi.

BAHAN PENGEMAS

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

KEGIATAN PENGEMASAN

- 5.136 Pada umumnya, proses pengisian dan penutupan hendaklah segera disertai dengan pemberian label. Bila tidak, hendaklah diterapkan prosedur yang tepat untuk memastikan agar tidak terjadi pencampuran atau salah pemberian label.
- 5.137 Kegiatan pengemasan berfungsi membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas.
- 5.138 Bila menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan, hendaklah diberikan perhatian khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, pencampuran atau substitusi. Produk yang berbeda tidak boleh dikemas berdekatan kecuali ada segregasi fisik atau sistem lain yang dapat memberikan jaminan yang sama.
- 5.139 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan dan bahan pengemas, pengawasan

untuk menjamin bahwa produk ruahan dan bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak serta bahan pengemas lain yang akan dipakainya adalah benar, pengawasan selama-proses pengemasan, rekonsiliasi terhadap produk ruahan, bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak dan bahan pengemas lain, serta pemeriksaan hasil akhir pengemasan. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam Prosedur Pengemasan Induk. Rincian pelaksanaan pengemasan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets.

- 5.140 Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan langkah untuk memastikan bahwa area kerja, jalur pengemasan, mesin pencetakan dan peralatan lain telah bersih serta bebas dari produk lain, bahan, atau dokumen yang digunakan sebelumnya, jika tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. Kesiapan jalur pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat.
- 5.141 Semua penerimaan produk ruahan, bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak dan bahan pengemas lain hendaklah diperiksa dan diverifikasi kebenaran jumlah, identitas, dan kesesuaiannya terhadap Prosedur Pengemasan Induk.

Prakodifikasi Bahan Pengemas

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

- 5.146 Segera sebelum menempatkan bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak, dan bahan pengemas 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 Pemastian Mutu untuk:
- a) memastikan bahwa semua bahan dan produk yang sudah dikemas dari kegiatan pengemasan sebelumnya telah benar disingkirkan dari jalur pengemasan dan area sekitarnya;
 - b) memeriksa kebersihan jalur dan area sekitarnya; dan
 - c) memastikan kebersihan peralatan yang akan dipakai.

Praktik Pengemasan

- 5.147 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan cara sebagai berikut:
- a) menggunakan label-gulung;
 - b) pemberian penandaan bets pada jalur pemasangan label;
 - c) dengan menggunakan alat pemindai dan penghitung label elektronik;
 - d) label dan bahan pengemas cetak lain didesain sedemikian rupa sehingga masing-masing mempunyai tanda khusus untuk tiap produk yang berbeda; dan
 - e) di samping pemeriksaan secara visual selama pengemasan berlangsung, hendaklah dilakukan pula pemeriksaan secara independen oleh Bagian Pengawasan Mutu selama dan pada akhir proses pengemasan.
- 5.148 Perhatian khusus hendaklah diberikan bila memakai label-potong dan ketika proses prakodifikasi dilakukan di luar jalur pengemasan. Penggunaan label-gulung lebih disarankan daripada penggunaan label-potong untuk menghindari kecampurbauran. Verifikasi daring (*online*) terhadap semua label melalui sistem elektronik dapat membantu mencegah kecampurbauran, tetapi pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan bahwa pembaca kode elektronik, penghitung label, atau perangkat serupa dapat beroperasi dengan benar. Jika label ditempelkan secara manual, pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan lebih sering.
- 5.149 Produk-produk yang penampilannya mirip tidak boleh dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.
- 5.150 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.
- 5.151 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk yang baru sebagian dikemas, atau subbets hendaklah diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor bets dan status produk tersebut.

- 5.152 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian hendaklah diberikan untuk menghindarkan dan menghilangkan kontaminan seperti pecahan kaca dan partikel logam.
- 5.153 Semua personel bagian pengemasan hendaklah memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.
- 5.154 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap kali terjadi tumpahan bahan. Personel kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 5.155 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan hendaklah diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.
- 5.156 Kemasan akhir dan kemasan setengah-jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan hendaklah diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitas produk tersebut sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka produk tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 5.157 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindarkan kecampurbauran.
- 5.158 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan produk ruahan tapi dapat menjadi tempat penumpukan debu, serpihan, bahan pengemas ataupun produk yang kemudian dapat jatuh ke dalam produk atau dapat menjadi kontaminan atau dapat menjadi penyebab kecampurbauran produk yang sedang dikemas, hendaklah dibersihkan dengan cermat.
- 5.159 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat tradisional yang dapat menimbulkan sensitisasi. Udara bertekanan tidak boleh digunakan untuk membersihkan peralatan di area kegiatan pengemasan di mana kontaminasi-silang dapat terjadi.

- 5.160 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya kontaminasi dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 5.161 Personel hendaklah diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut hendaklah dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.
- 5.162 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, hendaklah disimpan di dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai untuk pengemasan produk dan hendaklah diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.
- 5.163 Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, hendaklah diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.
- 5.164 Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas hendaklah terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.
- 5.165 Pengawasan pada jalur pengemasan selama proses pengemasan hendaklah meliputi paling sedikit hal-hal sebagai berikut:
- a) tampilan kemasan secara umum;
 - b) apakah kemasan sudah lengkap;
 - c) apakah produk dan bahan pengemas yang dipakai sudah benar;
 - d) apakah prakodifikasi sudah benar;
 - e) apakah monitor pada jalur sudah berfungsi dengan benar.

Sampel yang sudah diambil dari jalur pengemasan tidak boleh dikembalikan.

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

prakodifikasi akan dikembalikan ke stok gudang, hendaklah mengikuti prosedur terdokumentasi.

Penyelesaian Kegiatan Pengemasan

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

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

- 5.176 Untuk memastikan keseragaman bets dan keutuhan obat tradisional, 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 Pemastian Mutu dan hasilnya dicatat. Pengawasan tersebut dimaksudkan untuk memantau hasil dan

memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin menjadi penyebab variasi karakteristik produk yang sedang dalam proses.

- 5.177 Prosedur tertulis untuk pengawasan selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, parameter yang harus diperiksa dan kriteria keberterimaan untuk tiap parameter.
- 5.178 Di samping itu, pengawasan selama-proses hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada prosedur umum sebagai berikut:
- a) semua parameter produk, volume atau jumlah isi produk hendaklah diperiksa pada saat awal dan selama proses pengolahan atau pengemasan; dan
 - b) kemasan akhir hendaklah diperiksa selama proses pengemasan dengan selang waktu yang teratur untuk memastikan kesesuaiannya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam Prosedur Pengemasan Induk.
- 5.179 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personel yang ditunjuk.
- 5.180 Hasil pengujian/pemeriksaan selama-proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari Catatan Bets.
- 5.181 Spesifikasi pengawasan selama-proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN DAN DIKEMBALIKAN

- 5.182 Bahan dan produk yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang jelas dan disimpan terpisah di “area terbatas” (*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 Pemastian Mutu dan dicatat.
- 5.183 Pengolahan ulang produk yang ditolak hendaklah merupakan suatu kekecualian. Hal ini hanya diperbolehkan jika mutu produk akhirnya tidak terpengaruh, bila spesifikasinya dipenuhi dan prosesnya dikerjakan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan disetujui setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin timbul. Catatan pengolahan ulang hendaklah disimpan.

- 5.184 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 tradisional, hendaklah diotorisasi sebelumnya. Pemulihan ini hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan pengaruh terhadap masa edar produk. Pemulihan ini hendaklah dicatat.
- 5.185 Kebutuhan pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan oleh Kepala Pengawasan Mutu terhadap produk hasil pengolahan ulang atau bets yang mendapat penambahan dari produk pulihan.
- 5.186 Bets yang mengandung produk pulihan hanya boleh diluluskan setelah semua bets asal produk pulihan yang bersangkutan telah dinilai dan dinyatakan memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.

Produk Kembali

- 5.187 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan IOT hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke bets berikut hanya bila tanpa keraguan mutunya masih memenuhi persyaratan setelah dilakukan evaluasi secara kritis oleh Kepala 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 didistribusikan atau dipakai lagi. Tiap tindakan yang diambil hendaklah dicatat dengan baik.
- 5.188 IOT hendaklah menyiapkan prosedur untuk mengarantina, penyelidikan dan pengujian produk kembali serta pengambilan keputusan apakah produk kembali dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembali dapat dikategorikan sebagai berikut:
- a) produk kembali yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
 - b) produk kembali yang dapat diproses ulang; dan
 - c) produk kembali yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.
- 5.189 Prosedur hendaklah mencakup:
- a) identifikasi dan catatan mutu produk kembali;
 - b) penyimpanan produk kembali dalam karantina;
 - c) penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembali oleh Bagian Pengawasan Mutu;
 - d) evaluasi yang kritis sebelum manajemen mengambil keputusan apakah produk dapat diproses ulang atau tidak; dan

b) pengujian tambahan terhadap persyaratan dari produk hasil pengolahan ulang.

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

Dokumentasi

5.191 Penanganan dan penindaklanjutan produk kembalian hendaklah didokumentasikan dan dilaporkan. Bila produk harus dimusnahkan, dokumentasi hendaklah mencakup Berita Acara Pemusnahan yang diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel yang melaksanakan dan personel yang menyaksikan pemusnahan.

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI

5.192 Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan Catatan Pengemasan Bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.

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

5.194 Selama menunggu pelulusan dari Bagian Pemastian Mutu, seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah di karantina.

5.195 Kecuali sampel untuk pengawasan mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu bets/lot selama produk tersebut dikarantina.

5.196 Area karantina hendaklah merupakan area terbatas hanya bagi personel yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.

5.197 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan tepat yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah dikarantina di bawah kondisi yang sesuai.

5.198 Pelulusan produk akhir 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 primer, bahan pengemas cetak dan bahan pengemas lain dapat diterima; dan
- e) produk jadi yang diterima di area karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen penyerahan barang.

5.199 Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh Bagian Pemastian Mutu, produk tersebut hendaklah disimpan sebagai stok yang dapat digunakan sesuai ketentuan yang telah ditetapkan oleh IOT. Dalam sistem manual, produk jadi dapat dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.

5.200 Sewaktu menerima produk jadi, personel gudang hendaklah mencatat pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT TRADISIONAL

5.201 Sistem distribusi hendaklah didesain mengikuti konsep *first-in first-out* (FIFO) atau *first-expired first-out* (FEFO).

5.202 Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat tradisional dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan jika diperlukan.

5.203 Prosedur tertulis mengenai distribusi obat tradisional hendaklah dibuat dan dipatuhi.

5.204 Penyimpangan terhadap prinsip *first-in first-out* (FIFO) atau *first-expired first-out* (FEFO) hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan pimpinan yang bertanggung jawab.

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

5.205 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan perawatan.

5.206 Bahan dan produk hendaklah ditempatkan dengan jarak yang cukup dengan sekelilingnya dan tidak langsung diletakkan di atas lantai.

- 5.207 Bahan dan produk hendaklah disimpan dalam kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.
- 5.208 Kondisi penyimpanan produk jadi obat tradisional dan bahan hendaklah sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.
- 5.209 Data pemantauan suhu hendaklah tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan hendaklah diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan hendaklah disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu hendaklah dapat menunjukkan suhu sesuai batas spesifikasi di semua area fasilitas penyimpanan. Disarankan agar alat pemantau suhu diletakkan di area yang paling sering menunjukkan fluktuasi suhu.
- 5.210 Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.
- 5.211 Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.
- 5.212 Semua penyerahan barang ke area penyimpanan, termasuk kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 5.213 Tiap betas bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut hendaklah secara berkala direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan dijustifikasi bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 5.214 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misalnya cara elektronik) hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk jadi yang ditolak, kedaluwarsa, ditarik dari peredaran atau kembalian. Bahan atau produk jadi, dan area penyimpanan tersebut hendaklah diberi identitas yang tepat.
- 5.215 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh Bagian Pengawasan Mutu.

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

Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi

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

BAB VI

CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT TRADISIONAL YANG BAIK

PRINSIP

Penyimpanan dan pengiriman adalah bagian yang penting dalam kegiatan dan manajemen rantai pemasokan obat tradisional yang terintegrasi. Dokumen ini menetapkan langkah-langkah yang tepat untuk memenuhi tanggung jawab semua yang terlibat dalam kegiatan penyimpanan dan pengiriman produk. Dokumen ini memberikan pedoman bagi penyimpanan dan pengiriman produk jadi dari pabrik ke distributor.

UMUM

Jika gudang IOT bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke fasilitas distribusi, fasilitas pelayanan kefarmasian dan fasilitas pelayanan kesehatan, hendaklah IOT juga menerapkan dan memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Bab ini.

- 6.1 Mutu produk dapat dipengaruhi oleh kurang pengendalian yang diperlukan terhadap kegiatan selama proses penyimpanan dan pengiriman. Terlebih lagi, tidak ditekankan keperluan akan pembuatan, pengembangan dan pemeliharaan prosedur penyimpanan dan pengiriman produk, serta pengendalian kegiatan proses penyimpanan dan pengiriman. Tujuan pedoman ini adalah untuk membantu dalam menjamin mutu dan integritas produk selama proses penyimpanan dan pengiriman produk.
- 6.2 Untuk menjaga mutu awal obat tradisional, semua kegiatan dalam penyimpanan dan pengirimannya hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip CPOTB.

PERSONALIA

- 6.3 Semua personel yang terlibat dalam kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilatih dan memenuhi semua persyaratan dalam Bab ini.
- 6.4 Personel 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.

- 6.5 Prosedur dan kondisi kerja bagi karyawan, termasuk karyawan kontrak dan karyawan temporer, serta personel lain yang mempunyai akses pada produk harus dirancang dan dijaga untuk membantu meminimalkan kemungkinan produk jatuh ke pihak yang tidak berwenang.
- 6.6 Kode praktik dan prosedur disiplin hendaklah diterapkan untuk mencegah dan menangani situasi di mana personel yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman produk diduga atau terbukti terlibat didalam penyalahgunaan dan/atau pencurian.

ORGANISASI DAN MANAJEMEN

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

MANAJEMEN MUTU

- 6.12 Jika dilakukan transaksi secara elektronik, hendaklah tersedia sistem yang memadai dan prosedur yang jelas untuk menjamin ketertelusuran dan kepastian mutu produk.
- 6.13 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan dan pendistribusian produk yang disetujui untuk memastikan bahwa produk dijual dan didistribusikan hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang.
- 6.14 Hendaklah dibuat prosedur dan catatan tertulis untuk memastikan ketertelusuran distribusi produk.

- 6.15 Prosedur tetap harus tersedia untuk semua pekerjaan administratif dan teknis yang dilakukan.

BANGUNAN, FASILITAS PENYIMPANAN, DAN PERGUDANGAN

Area Penyimpanan

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

Rotasi dan Pengendalian Stok

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

PENERIMAAN

- 6.20 Hendaklah dilakukan pemeriksaan jumlah produk pada saat penerimaan untuk memastikan jumlah yang diterima sesuai dengan jumlah yang tercantum dalam catatan penyerahan dari produksi.
- 6.21 Produk yang membutuhkan penyimpanan khusus (misal: ekstrak dan produk dengan kondisi penyimpanan tertentu) hendaklah segera diidentifikasi dan segera ditempatkan sesuai prosedur tertulis.

KONDISI PENYIMPANAN DAN TRANSPORTASI

Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

- 6.22 IOT hendaklah menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan transportasi yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas transportasi obat tradisional. Perusahaan yang mengangkut hendaklah menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.
- 6.23 Catatan pemantauan suhu hendaklah tersedia sesuai dengan Butir 5.209 Bab V Produksi.

- 6.24 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.

Kendaraan dan Perlengkapan

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

Wadah Pengiriman dan Pelabelan

- 6.31 Seluruh produk hendaklah disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan dampak merugikan terhadap mutu produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk kontaminasi.
- 6.32 Label wadah pengiriman tidak perlu mencantumkan deskripsi lengkap mengenai identitas isinya (untuk menghalangi pencurian), namun hendaklah tetap mencantumkan informasi yang memadai mengenai kondisi penanganan dan penyimpanan serta tindakan yang diperlukan untuk menjamin penanganan yang tepat.

- 6.33 Jika pengiriman produk di luar area pengendalian sistem manajemen industri obat tradisional, hendaklah diberi label yang mencantumkan nama dan alamat industri obat tradisional, kondisi transportasi khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan.
- 6.34 hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penanganan wadah pengiriman yang rusak dan/atau pecah.

Pengiriman

- 6.35 Pengiriman dan transportasi produk hendaklah dimulai hanya setelah menerima pesanan resmi atau rencana penggantian produk dan didokumentasikan.
- 6.36 hendaklah dibuat catatan pengiriman produk yang minimal meliputi informasi berikut:
- a) tanggal pengiriman;
 - b) nama dan alamat perusahaan transportasi;
 - c) nama, alamat dan status penerima (misal apotek, toko obat, rumah sakit, dll);
 - d) deskripsi produk, mencakup nama, dan bentuk sediaan;
 - e) jumlah produk, misal jumlah wadah dan jumlah produk per wadah;
 - f) nomor bets dan tanggal kedaluwarsa;
 - g) kondisi transportasi dan penyimpanan yang ditetapkan; dan
 - h) nomor unik untuk order pengiriman.
- 6.37 Catatan pengiriman hendaklah berisi informasi yang cukup untuk menjamin ketertelusuran dan mempermudah penarikan produk jika diperlukan.
- 6.38 Cara transportasi, termasuk kendaraan yang digunakan, hendaklah dipilih dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan semua kondisi, termasuk iklim dan variasi cuaca.
- 6.39 hendaklah dilakukan validasi pengiriman untuk membuktikan bahwa seluruh kondisi penyimpanan terpenuhi pada seluruh rantai distribusi.
- 6.40 Produk tidak boleh dipasok setelah tanggal kedaluwarsa, atau mendekati tanggal kedaluwarsa.
- 6.41 Transportasi dan produk dalam transit, apabila gudang IOT bertindak juga sebagai pusat pengiriman kepada pelanggan, maka IOT hendaklah juga memenuhi prosedur yang berlaku.

DOKUMENTASI

- 6.42 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.
- 6.43 Hendaklah tersedia mekanisme untuk melakukan transfer informasi, baik informasi mengenai mutu atau regulasi antara industri obat tradisional dan pelanggan maupun transfer informasi kepada Badan POM bila diperlukan.
- 6.44 Catatan yang terkait dengan penyimpanan dan distribusi produk hendaklah disimpan dan dengan mudah tersedia jika diminta oleh Badan POM sesuai dengan CPOTB.
- 6.45 Catatan permanen, baik tertulis maupun elektronik, hendaklah tersedia untuk tiap produk yang disimpan yang mengindikasikan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan, semua tindakan pencegahan yang harus diamati. Persyaratan Farmakope dan peraturan lain yang berlaku tentang label dan kemasan/wadah pengiriman hendaklah selalu dipatuhi.
- 6.46 Apabila catatan dibuat dan disimpan secara elektronik, hendaklah tersedia *backup* untuk mencegah kehilangan data secara tidak sengaja.

KELUHAN

- 6.47 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 produk jika diperlukan.

KEGIATAN KONTRAK

- 6.48 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.
- 6.49 Kontrak hendaklah menegaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk ketaatan terhadap prinsip-prinsip CPOTB.
- 6.50 Tiap penerima kontrak hendaklah memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Pedoman CPOTB.

- 6.51 Dalam kondisi tertentu, subkontrak diperbolehkan jika ada persetujuan tertulis dari pemberi kontrak.
- 6.52 Penerima kontrak hendaklah diaudit secara berkala.

BAB VII

PENGAWASAN MUTU

PRINSIP

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

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

Pengawasan Mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium, tetapi juga harus terlibat dalam semua keputusan terkait mutu produk. Independensi Pengawasan Mutu dari Produksi adalah fundamental agar Pengawasan Mutu dapat melakukan kegiatan dengan benar.

Pengambilan sampel adalah suatu kegiatan penting di mana hanya fraksi kecil dari betas yang diambil. Kesimpulan yang valid secara keseluruhan tidak dapat didasarkan pada pengujian yang telah dilakukan terhadap sampel yang tidak representatif. Pengambilan sampel yang tepat merupakan bagian yang esensial dari sistem pemastian mutu.

UMUM

- 7.1 Tiap pemegang izin produksi IOT hendaklah mempunyai Bagian Pengawasan Mutu. Bagian ini hendaklah independen dari bagian lain dan di bawah tanggung jawab dan wewenang seorang dengan kualifikasi dan pengalaman yang sesuai, yang membawahi satu atau beberapa laboratorium. Sarana yang memadai hendaklah tersedia untuk menjamin bahwa segala kegiatan Pengawasan Mutu dilaksanakan secara efektif dan dapat diandalkan.
- 7.2 Tugas utama kepala bagian Pengawasan Mutu dijelaskan pada Bab II Personalia. Secara keseluruhan Bagian Pengawasan Mutu juga mempunyai tanggung jawab, antara lain membuat, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengawasi pengendalian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari bahan dan produk bila perlu, memastikan kebenaran label pada wadah bahan dan produk, memastikan pelaksanaan pemantauan stabilitas produk, partisipasi dalam investigasi keluhan yang menyangkut mutu produk, dll. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilakukan sesuai prosedur tertulis, dan dicatat di mana perlu.

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

CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK

- 7.5 Bangunan-fasilitas dan peralatan Laboratorium Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk area Pengawasan Mutu yang disebutkan di Bab III Bangunan-Fasilitas. Peralatan laboratorium tidak boleh dipindah-pindahkan secara rutin antar area berisiko tinggi untuk menghindarkan kontaminasi silang secara tidak sengaja. Khusus, laboratorium mikrobiologi hendaklah diatur sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.
- 7.6 Personel, bangunan-fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai dengan jenis dan skala kegiatan pembuatan. Penggunaan laboratorium luar sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab XI Kegiatan Alih Daya, dapat diterima untuk alasan tertentu, namun hal ini hendaklah disimpan dalam catatan pengawasan mutu.

Dokumentasi

- 7.7 Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab X Dokumentasi. Bagian penting dari dokumentasi adalah mengenai Pengawasan Mutu dan rincian dokumen berikut ini hendaklah tersedia setiap saat di bagian Pengawasan Mutu:
- a) spesifikasi;
 - b) prosedur yang menguraikan pola pengambilan sampel, pengujian, catatan (termasuk lembar kerja pengujian/analisis dan/atau buku catatan laboratorium), terdokumentasi dan terverifikasi;
 - c) prosedur dan catatan kalibrasi/kualifikasi instrumen serta perawatan peralatan;
 - d) prosedur investigasi Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) dan Hasil Uji di Luar Tren (HULT);
 - e) laporan pengujian dan/atau sertifikat analisis;
 - f) data pemantauan lingkungan, (udara, air dan sarana penunjang lain) di mana perlu; dan
 - g) catatan validasi metode analisis, di mana perlu.
- 7.8 Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam farmakope nasional atau kompendial resmi lain edisi terakhir.

- 7.9 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan suatu catatan bets hendaklah diretensi, mengikuti ketentuan dalam Bab X Dokumentasi tentang retensi dokumentasi bets.
- 7.10 Untuk beberapa jenis data (misal hasil uji analisis, hasil nyata produksi, pemantauan lingkungan) hendaklah didokumentasikan sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren. HULT atau HULS hendaklah ditangani dan diinvestigasi.
- 7.11 Di samping informasi yang merupakan bagian dari dokumentasi bets, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman hendaklah diretensi dan tersedia.

PENGAMBILAN SAMPEL

- 7.12 Disebabkan sifatnya yang heterogen secara alami, pengambilan sampel bahan/produk obat tradisional hendaklah dilaksanakan hati-hati oleh personil yang memiliki keahlian khusus. Masing-masing bets hendaklah diidentifikasi menggunakan dokumentasi sendiri.
- 7.13 Kegiatan pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui yang menguraikan:
- a) metode pengambilan sampel;
 - b) peralatan yang digunakan;
 - c) jumlah sampel yang harus diambil;
 - d) instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;
 - e) tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;
 - f) penandaan wadah yang disampling;
 - g) semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan berbahaya;
 - h) kondisi penyimpanan; dan
 - i) prosedur pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.
- 7.14 Sampel hendaklah representatif dari bets bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses berkondisi terkritik (misal, awal atau akhir suatu proses). Pola pengambilan sampel hendaklah dijustifikasi dengan benar dan berdasarkan pendekatan manajemen risiko.
- 7.15 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menjelaskan isi, disertai nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya. Kegiatan ini hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kecampurbauran dan melindungi sampel dari kondisi penyimpanan yang merugikan.

- 7.16 Identitas dan kualitas bahan/produk obat tradisional hendaklah ditentukan menurut pedoman nasional atau internasional mengenai kualitas dan spesifikasi obat tradisional yang relevan dan terbaru, dan di mana relevan merujuk ke monografi farmakope yang spesifik.
- 7.17 Sampel pembanding dari bahan tanaman (simplisia) diperlukan, terutama dalam kasus dimana bahan obat tradisional tidak diuraikan dalam farmakope relevan. Sampel simplisia yang tidak digiling diperlukan apabila serbuk bahan digunakan.
- 7.18 Personel Pengawasan Mutu hendaklah memiliki keahlian khusus dan pengalaman dalam bidang bahan/produk obat tradisional agar mampu melakukan uji identifikasi dan mengenal penambahan/penggantian bahan, adanya pertumbuhan fungi, infestasi, pasokan bahan mentah obat tradisional yang tidak homogen, dll.
- 7.19 Ketentuan lebih lanjut mengenai pengambilan sampel dan inspeksi visual dapat dirujuk di dokumen WHO *Quality Control Method for Medicinal Plant Materials*.
- 7.20 Ketentuan lebih lanjut mengenai sampel pembanding dan sampel pertinggal dijelaskan dalam Aneks 3 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal.

Personalia

- 7.21 Personel yang mengambil sampel hendaklah menerima pelatihan awal dan reguler dalam disiplin ilmu yang relevan dengan pengambilan sampel yang benar. Pelatihan ini hendaklah mencakup:
- a) rencana pengambilan sampel;
 - b) prosedur tertulis untuk pengambilan sampel;
 - c) teknik dan peralatan untuk pengambilan sampel;
 - d) risiko kontaminasi silang;
 - e) tindakan pencegahan yang dilakukan sehubungan dengan zat tidak stabil;
 - f) urgensi mempertimbangkan tampilan visual bahan, wadah dan label; dan
 - g) urgensi mencatat keadaan tak terduga atau tidak biasa.

Bahan Awal

- 7.22 Identitas suatu betas bahan awal biasanya hanya dapat dijamin apabila sampel diambil dari tiap wadah dan dilakukan uji identitas terhadap tiap sampel. Pengambilan sampel boleh dilakukan terhadap sebagian dari jumlah keseluruhan wadah bila telah tersedia prosedur tervalidasi yang menjamin bahwa tidak akan terdapat satu pun wadah bahan awal dengan identitas keliru pada label.

7.23 Validasi tersebut hendaklah mencakup pertimbangan minimal aspek berikut:

- a) sifat dan status industri pembuat dan pemasok serta pemahaman mereka tentang ketentuan CPOTB pada IOT;
- b) sistem pemastian mutu industri pembuat bahan awal;
- c) kondisi pembuatan di mana bahan awal tersebut diproduksi dan dikendalikan; dan
- d) sifat dari bahan awal dan produk jadi yang akan menggunakan bahan awal tersebut.

Pengaturan di atas, memungkinkan suatu prosedur tervalidasi yang mengecualikan uji identitas dilakukan bagi tiap wadah bahan awal yang dipasok dapat disetujui untuk:

- a) bahan awal yang dipasok dari pabrik pembuat bahan tunggal; dan
- b) bahan awal diterima langsung dari pabrik pembuat atau dalam wadah tertutup rapat dan tersegel. Pabrik pembuat telah memiliki riwayat keandalan dan telah diaudit secara berkala oleh Pemastian Mutu pabrik atau suatu badan terakreditasi.

Untuk bahan awal yang dipasok oleh perantara, tidak mungkin suatu prosedur dapat divalidasi secara memuaskan misal broker, di mana pabrik pembuat tidak dikenal atau tidak diaudit.

Bahan Pengemas

7.24 Pola pengambilan sampel bahan pengemas hendaklah memperhitungkan hal berikut: jumlah yang diterima, mutu yang dipersyaratkan, sifat bahan (misalnya bahan pengemas primer, dan/atau bahan pengemas cetak), metode produksi dan pengetahuan tentang pelaksanaan sistem pemastian mutu di pabrik pembuat bahan pengemas berdasarkan audit. Jumlah sampel yang diambil hendaklah ditentukan secara statistik dan ditetapkan dalam pola pengambilan sampel.

Kegiatan Pengambilan Sampel

7.25 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau dampak lain yang merugikan 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 tidak reaktif (“inert”) dan dijaga kebersihannya.

- 7.27 Tiap wadah sampel hendaklah mencantumkan label yang menyatakan:
- a) nama bahan yang disampel;
 - b) nomor bets atau lot;
 - c) nomor wadah yang diambil sampelnya;
 - d) tanda tangan petugas yang mengambil sampel; dan
 - e) tanggal pengambilan sampel.
- 7.28 Sebelum dan setelah tiap pemakaian, alat pengambil sampel hendaklah dibersihkan, jika perlu disterilkan, dan disimpan secara terpisah dari alat laboratorium lain.
- 7.29 Pada saat pengambilan sampel hendaklah diupayakan pencegahan agar tidak terjadi kontaminasi atau campur-baur terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan hendaklah bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.

PENGUJIAN

- 7.30 Pengawasan mutu bahan mentah tanaman obat tradisional, bahan mentah obat tradisional dan obat tradisional hendaklah menetapkan kualitas mereka, tetapi tidak berarti pengujian terhadap tiap komponen tunggal.
- 7.31 Identitas dan kualitas sediaan preparat dari bahan nabati obat dan produk jadi hendaklah diuji seperti diuraikan di bawah ini:

Pengujian produk jadi hendaklah mencakup penentuan kualitatif dan kuantitatif dari komposisi bahan aktif. Spesifikasi hendaklah diberikan dan dapat dilakukan dengan menggunakan *marker* jika komponen dengan aktivitas terapeutik yang diketahui tidak dikenal. Dalam kasus obat tradisional atau preparasi bahan mentah obat tradisional dengan komponen yang diketahui aktivitas terapeutiknya, komponen tersebut hendaklah juga ditetapkan spesifikasinya dan ditetapkan secara kuantitatif bahan aktifnya.

Jika obat tradisional berisi beberapa bahan mentah obat tradisional atau preparat bahan mentah obat tradisional dan penentuan kuantitatif dari masing-masing bahan aktif tidak mungkin dilakukan, penentuan jumlahnya dapat disatukan untuk beberapa bahan aktif. Penggunaan prosedur yang demikian hendaklah dijustifikasi.

- 7.32 Metode analisis hendaklah divalidasi. Laboratorium yang menggunakan suatu metode analisis tanpa melakukan validasi awal, hendaklah melakukan verifikasi kesesuaian metode analisis tersebut. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam Izin Edar obat tradisional dan dokumen registrasi hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui.
- 7.33 Hasil pengujian yang diperoleh hendaklah dicatat. Hasil pengujian parameter yang diidentifikasi sebagai atribut mutu kritis hendaklah dibuat tren dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing hasil pengujian konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi hendaklah diperiksa secara kritis.
- 7.34 Pengujian yang dilakukan hendaklah dicatat dan catatannya hendaklah mencakup paling sedikit data sebagai berikut:
- a) nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;
 - b) nomor bets dan, di mana relevan, pabrik pembuat dan/atau pemasok;
 - c) rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;
 - d) hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;
 - e) tanggal pengujian;
 - f) paraf personel yang melaksanakan pengujian;
 - g) paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
 - h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal; dan
 - i) rujukan peralatan yang digunakan.
- 7.35 Semua pengawasan selama-proses, termasuk yang dilakukan di dalam area produksi oleh personel produksi, hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui kepala Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.
- 7.36 Perhatian khusus hendaklah diberikan pada mutu pereaksi, larutan, alat gelas, baku pembanding dan media perbenihan. Bahan dan peralatan tersebut hendaklah disiapkan dan dikendalikan sesuai prosedur tertulis. Tingkat pengendalian hendaklah sepadan dengan penggunaannya dan data stabilitas yang ada.
- 7.37 Baku pembanding hendaklah dibuat sesuai tujuan penggunaannya. Dengan demikian, kualifikasi dan sertifikasi baku pembanding, hendaklah dinyatakan dengan jelas dan didokumentasikan. Apabila tersedia baku pembanding kompendial yang berasal dari sumber resmi, baku pembanding tersebut sebaiknya digunakan sebagai baku pembanding primer kecuali telah dijustifikasi (penggunaan baku pembanding sekunder diperbolehkan setelah ketertelusuran terhadap baku pembanding primer telah dibuktikan dan didokumentasikan).

Baku pembanding kompendia ini hendaklah digunakan untuk tujuan yang diuraikan dalam monografi kecuali jika diotorisasi lain oleh Badan POM.

- 7.38 Pereaksi, larutan, baku pembanding dan media perbenihan hendaklah ditandai dengan tanggal pembuatan dan tanggal dibuka dan tanda tangan personel pembuat. Tanggal kedaluwarsa pereaksi dan media perbenihan hendaklah dicantumkan pada label, juga kondisi penyimpanan tertentu. Selain itu, untuk larutan volumetris, tanggal standardisasi dan faktor standar terakhir hendaklah diindikasikan.
- 7.39 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi, larutan dan baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadah. Prosedur penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau uji lain untuk bahan pereaksi pada saat bahan diterima atau sebelum digunakan.
- 7.40 Media perbenihan hendaklah dibuat sesuai dengan persyaratan pabrik pembuat media kecuali jika dijustifikasi secara ilmiah. Kinerja semua media perbenihan hendaklah diverifikasi sebelum digunakan. Baik kontrol positif maupun kontrol negatif hendaklah digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif hendaklah disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.
- 7.41 Media dan galur mikrobiologi bekas pakai hendaklah didekontaminasi sesuai prosedur dan dimusnahkan untuk mencegah kontaminasi silang dan retensi residu. Masa simpan media mikrobiologi yang digunakan hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dan dijustifikasi secara ilmiah.

PERSYARATAN PENGUJIAN

Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 7.42 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.

Produk Jadi

- 7.43 Terhadap tiap betas produk jadi hendaklah dilakukan pengujian laboratorium atas kesesuaian terhadap spesifikasi produk jadinya, sebelum diluluskan.

- 7.44 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

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

Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan

- 7.46 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 untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan mutu. Berdasarkan hasil uji ulang tersebut bahan atau produk itu dapat diluluskan kembali untuk digunakan atau ditolak.
- 7.47 Bila suatu bahan disimpan pada kondisi yang tidak sesuai dengan yang ditetapkan, bahan tersebut hendaklah diuji ulang dan dinyatakan lulus oleh bagian Pengawasan Mutu sebelum diproses.

Pengolahan Ulang

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

PROGRAM STABILITAS PASCAPEMASARAN (ON-GOING)

- 7.50 Selama diedarkan, stabilitas obat tradisional hendaklah dipantau menurut program berkesinambungan yang sesuai, yang memungkinkan pendeteksian semua masalah stabilitas (misal perubahan tingkat impuritas, atau profil disolusi) yang berkaitan dengan formulasi dalam kemasan yang dipasarkan.

- 7.51 Tujuan dari program stabilitas pasca-pemasaran adalah untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tetap, dan dapat diharapkan akan tetap, memenuhi spesifikasi dalam kondisi penyimpanan yang tertera pada label.
- 7.52 Hal ini berlaku bagi obat tradisional 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 hendaklah dievaluasi dan dikaji dalam kondisi lingkungan "*ambient*". Di samping itu, hendaklah dipertimbangkan produk antara yang disimpan dan digunakan setelah jangka waktu yang diperpanjang. Studi stabilitas produk hasil rekonstitusi dilakukan saat pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis pasca-pemasaran. Namun, apabila relevan, stabilitas produk hasil rekonstitusi dapat juga dipantau.
- 7.53 Program stabilitas pasca-pemasaran hendaklah diuraikan dalam suatu protokol mengikuti aturan umum yang tertera pada Bab X Dokumentasi, dan hasilnya diformalisasi dalam suatu laporan. Peralatan yang digunakan untuk melaksanakan program stabilitas pasca-pemasaran (antara lain *stability chamber*) hendaklah dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab IV Peralatan serta Bab XII Kualifikasi dan Validasi.
- 7.54 Protokol untuk program stabilitas pasca-pemasaran hendaklah menjangkau akhir masa simpan dan hendaklah meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- a) jumlah bets per kekuatan dan per ukuran bets yang berbeda, di mana perlu;
 - b) metode pengujian fisis, kimiawi, mikrobiologis dan biologis yang relevan;
 - c) kriteria keberterimaan;
 - d) rujukan metode pengujian uraian sistem tutup wadah;
 - e) interval pengujian (titik waktu);
 - f) kondisi penyimpanan untuk pengujian jangka panjang konsisten dengan penandaan produk; dan
 - g) parameter lain yang berlaku spesifik bagi obat tradisional.
- 7.55 Protokol untuk program stabilitas pasca-pemasaran dapat berbeda dari protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen Izin Edar, apabila hal ini dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian).
- 7.56 Jumlah bets dan frekuensi pengujian hendaklah memberikan data yang cukup jumlahnya untuk memungkinkan melakukan analisis tren.

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

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

TRANSFER METODE ANALISIS

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

- 7.62 Transfer metode analisis dari satu laboratorium (laboratorium pemberi transfer) ke laboratorium lain (laboratorium penerima) hendaklah dijelaskan dalam protokol yang rinci.
- 7.63 Protokol transfer hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- a) identifikasi analisis yang akan dilakukan dan metode uji yang relevan yang akan ditransfer;
 - b) identifikasi kebutuhan pelatihan tambahan;
 - c) identifikasi baku pembandingan dan sampel yang akan diuji;
 - d) identifikasi kondisi pengiriman dan penyimpanan khusus sampel uji; dan
 - e) kriteria keberterimaan hendaklah didasarkan pada hasil validasi metode terkini.
- 7.64 Penyimpangan dari protokol hendaklah diinvestigasi sebelum proses transfer dinyatakan selesai. Laporan transfer metode analisis hendaklah mendokumentasikan hasil komparatif dari proses tersebut dan mengidentifikasi area yang memerlukan revalidasi metode analisis lebih lanjut, jika perlu.

Apabila perlu, persyaratan khusus yang dijelaskan dalam pedoman lain hendaklah digunakan untuk pelaksanaan transfer metode analisis tertentu (misal *Near Infrared Spectroscopy/NIR*).

BAB VIII

INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU, DAN AUDIT PERSETUJUAN PEMASOK

PRINSIP

Tujuan inspeksi diri adalah untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu IOT memenuhi ketentuan CPOTB. Program inspeksi diri hendaklah dirancang untuk mendeteksi kelemahan dalam pelaksanaan CPOTB 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 CPOTB secara objektif.

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

- 8.1 Hendaklah dibuat instruksi tertulis untuk inspeksi diri yang menyajikan standar persyaratan minimal dan seragam. Daftar ini hendaklah berisi pertanyaan mengenai ketentuan CPOTB yang mencakup antara lain:
- a) personel dan higiene personel;
 - b) bangunan-fasilitas termasuk sanitasinya dan fasilitas untuk personel;
 - c) perawatan bangunan dan peralatan;
 - d) penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi;
 - e) peralatan dan sanitasinya;
 - f) produksi dan pengawasan selama-proses;
 - g) pengawasan mutu;
 - h) dokumentasi;
 - i) program validasi dan revalidasi;
 - j) kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
 - k) prosedur penarikan obat jadi;
 - l) penanganan keluhan;
 - m) pengawasan label; dan
 - n) hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.

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

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

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

Pernyataan dari tindakan yang dilakukan hendaklah dicatat.

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

AUDIT MUTU

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

AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK

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

Jika audit diperlukan, audit tersebut hendaklah menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOTB.

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

BAB IX

KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK

PRINSIP

Untuk melindungi kesehatan masyarakat, suatu sistem dan prosedur yang sesuai hendaklah tersedia untuk mencatat, menilai, menginvestigasi dan mengkaji keluhan termasuk potensi cacat mutu dan, jika perlu, segera melakukan penarikan obat tradisional dari jaringan distribusi secara efektif. Prinsip MRM hendaklah diterapkan pada investigasi, penilaian cacat mutu dan proses pengambilan keputusan menyangkut tindakan penarikan produk, tindakan korektif dan pencegahan serta tindakan pengurangan risiko lain. Pedoman terkait prinsip-prinsip ini dicantumkan dalam Bab I Sistem Mutu Industri Obat Tradisional.

Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diberi informasi tepat waktu jika terjadi cacat mutu yang terkonfirmasi (kesalahan pembuatan, kerusakan produk, temuan pemalsuan, ketidakpatuhan terhadap Izin Edar atau spesifikasi produk, atau isu mutu serius lain) terhadap obat tradisional yang dapat mengakibatkan penarikan produk atau pembatasan pasokan. Apabila ditemukan produk yang beredar tidak sesuai dengan izin edarnya, hendaklah dilaporkan kepada Badan POM dan/atau otoritas pengawas obat terkait sesuai dengan peraturan pemerintah yang berlaku.

Dalam hal kegiatan alih daya, kontrak hendaklah menguraikan peran dan tanggung jawab pabrik pembuat, pemegang Izin Edar dan pihak ketiga lainnya yang relevan dalam kaitan dengan penilaian, pengambilan keputusan, dan penyebaran informasi dan implementasi tindakan mitigasi yang berkaitan dengan produk cacat. Pedoman yang terkait dengan kontrak tercantum pada Bab XI Kegiatan Alih Daya. Kontrak tersebut hendaklah juga menjelaskan cara berkomunikasi dengan penanggung jawab dari masing-masing pihak untuk pengelolaan masalah cacat mutu dan penarikan produk.

PERSONEL DAN PENGORGANISASIAN

9.1 Personel terlatih dan berpengalaman dalam bidangnya hendaklah bertanggung jawab untuk mengelola investigasi keluhan dan cacat mutu serta memutuskan tindakan yang harus diambil untuk mengelola setiap potensi risiko yang muncul akibat masalah tersebut, termasuk penarikan produk. Personel tersebut hendaklah independen dari bagian penjualan dan pemasaran, kecuali jika ada justifikasi. Apabila personel tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), hendaklah kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) segera diberitahukan secara formal setiap investigasi, setiap tindakan mitigasi dan setiap pelaksanaan penarikan produk.

- 9.2 Personel terlatih dan sumber daya yang cukup hendaklah tersedia untuk penanganan, penilaian, investigasi, peninjauan keluhan dan cacat mutu serta penerapan tindakan mitigasi. Personel terlatih dan sumber daya yang cukup hendaklah juga tersedia untuk pengelolaan hubungan komunikasi dengan otoritas pengawas obat yang kompeten.
- 9.3 Tim beranggotakan personel dari berbagai bidang keahlian hendaklah dipertimbangkan, termasuk personel Manajemen Mutu yang mendapatkan pelatihan yang tepat.
- 9.4 Apabila penanganan keluhan dan cacat mutu dikelola secara terpusat di dalam suatu organisasi, peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait hendaklah didokumentasikan. Pengelolaan terpusat tidak boleh mengakibatkan keterlambatan investigasi dan penanganan masalah.

PROSEDUR PENANGANAN DAN INVESTIGASI KELUHAN TERMASUK CACAT MUTU YANG MUNGKIN TERJADI

- 9.5 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menguraikan tindakan yang diambil setelah menerima keluhan. Semua keluhan hendaklah didokumentasikan dan dinilai untuk menetapkan apakah berpotensi menyebabkan cacat mutu atau masalah lain.
- 9.6 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan atau cacat mutu yang dicurigai berkaitan dengan pemalsuan.
- 9.7 Karena tidak semua keluhan yang diterima perusahaan mungkin diakibatkan oleh cacat mutu, keluhan yang tidak menunjukkan potensi cacat mutu hendaklah didokumentasikan dengan tepat dan dikomunikasikan kepada bagian atau personel yang relevan yang bertanggung jawab atas investigasi dan pengelolaan keluhan terkait, misal dugaan efek samping.
- 9.8 Hendaklah tersedia prosedur untuk memfasilitasi permintaan investigasi mutu dari suatu batch produk dalam rangka investigasi dugaan efek samping yang dilaporkan.
- 9.9 Ketika investigasi cacat mutu dimulai, hendaklah tersedia prosedur yang sedikitnya mencakup hal-hal berikut:
- a) deskripsi cacat mutu yang dilaporkan;
 - b) penentuan luas dari cacat mutu. Pemeriksaan atau pengujian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal hendaklah dianggap sebagai bagian dari pemeriksaan, dan dalam kasus tertentu, pengkajian catatan produksi batch, catatan sertifikasi batch dan catatan distribusi batch (khususnya untuk produk yang sensitif terhadap suhu) hendaklah dilakukan;

- c) kebutuhan permintaan sampel atau pengembalian produk cacat dari yang mengajukan keluhan dan bila sampel telah tersedia, kebutuhan untuk melakukan evaluasi yang memadai;
- d) penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, berdasarkan tingkat keparahan dan luas dari cacat mutu;
- e) proses pengambilan keputusan yang akan digunakan terkait dengan kemungkinan kebutuhan tindakan mitigasi dalam jaringan distribusi, seperti penarikan bets/produk atau tindakan lain;
- f) penilaian dampak dari tindakan penarikan produk terhadap ketersediaannya di peredaran bagi konsumen, dan kebutuhan untuk melaporkan dampak penarikan produk kepada otoritas terkait;
- g) komunikasi internal dan eksternal yang perlu dilakukan sehubungan dengan cacat mutu dan investigasi;
- h) identifikasi potensi akar masalah dari cacat mutu; dan
- i) kebutuhan untuk melakukan identifikasi dan mengimplementasikan Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan (TKTP) yang tepat, dan penilaian efektivitasnya.

INVESTIGASI DAN PENGAMBILAN KEPUTUSAN

- 9.10 Informasi yang dilaporkan terkait kemungkinan cacat mutu hendaklah dicatat, termasuk semua rincian data yang asli. Keabsahan dan luas dari cacat mutu yang dilaporkan hendaklah didokumentasikan dan dinilai sesuai prinsip MRM untuk mendukung keputusan tingkat investigasi dan tindakan yang diambil.
- 9.11 Jika ditemukan atau dicurigai cacat mutu pada suatu bets, hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa bets atau mungkin produk lain untuk memastikan apakah bets lain atau produk lain tersebut juga terkena dampak. Secara khusus hendaklah diinvestigasi bets lain yang mungkin mengandung sebagian bets yang cacat atau komponen yang cacat.
- 9.12 Investigasi cacat mutu hendaklah mencakup kajian terhadap laporan cacat mutu sebelumnya atau informasi terkait lain untuk mencari indikasi masalah spesifik atau berulang yang memerlukan perhatian dan mungkin memerlukan tindakan regulasi lebih lanjut.
- 9.13 Keputusan yang dibuat selama dan setelah investigasi cacat mutu hendaklah mencerminkan tingkat risiko yang ditunjukkan oleh cacat mutu serta keseriusan setiap ketidakpatuhan terhadap persyaratan dokumen Izin Edar (*dossier*)/spesifikasi produk atau CPOTB. Keputusan tersebut hendaklah diambil tepat waktu untuk menjamin keselamatan konsumen dapat dipertahankan dengan cara yang sesuai pada tingkat risiko yang diakibatkan oleh masalah tersebut.

- 9.14 Informasi yang komprehensif tentang jenis dan luas dari cacat mutu tidak selalu diperoleh pada tahap awal investigasi, oleh karena itu proses pengambilan keputusan hendaklah tetap memastikan bahwa tindakan mitigasi yang tepat diambil pada pada saat-saat tertentu (*time-point*) selama investigasi dilakukan. Semua keputusan dan tindakan yang diambil sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah didokumentasikan.
- 9.15 Cacat mutu hendaklah dilaporkan tepat waktu oleh pabrik pembuat kepada pemegang Izin Edar dan semua otoritas pengawas obat terkait dalam kasus-kasus di mana cacat mutu dapat mengakibatkan penarikan atau pembatasan pasokan produk.

ANALISIS AKAR MASALAH DAN TINDAKAN KOREKTIF DAN PENCEGAHAN

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

PENARIKAN PRODUK DAN KEMUNGKINAN TINDAKAN MITIGASI LAIN

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

- 9.22 Pelaksanaan penarikan produk hendaklah mampu untuk dilakukan segera setiap saat. Dalam kasus tertentu, untuk melindungi kesehatan masyarakat pelaksanaan penarikan produk mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan luas dari cacat mutu.
- 9.23 Catatan distribusi bets/produk hendaklah tersedia setiap saat untuk digunakan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap penarikan produk. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bets dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor.
- 9.24 Pertimbangan hendaklah diberikan setelah berkonsultasi dengan otoritas pengawas obat terkait, cakupan jaringan distribusi untuk melakukan tindakan penarikan produk, dengan mempertimbangkan potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat dan setiap dampak yang mungkin terjadi oleh tindakan penarikan produk yang diajukan. Otoritas pengawas obat hendaklah diberitahukan apabila tidak ada tindakan penarikan produk yang diusulkan untuk bets yang cacat karena bets telah kedaluwarsa (misalnya produk dengan masa kedaluwarsa yang pendek).
- 9.25 Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diinformasikan sebelumnya jika produk akan ditarik. Untuk masalah yang sangat serius (misalnya produk yang berpotensi menimbulkan dampak serius pada kesehatan konsumen), tindakan mitigasi yang cepat (seperti penarikan produk) hendaklah dilakukan sebelum melapor kepada otoritas pengawas obat yang berwenang.
- 9.26 Hendaklah dipertimbangkan juga apabila tindakan penarikan produk yang diajukan dapat memengaruhi pasar berbeda dengan cara yang berbeda; bila hal ini terjadi, tindakan mitigasi yang tepat dan spesifik untuk pasar hendaklah dibuat dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat yang berwenang. Dengan mempertimbangkan penggunaan terapi, risiko kekurangan produk yang tidak memiliki alternatif hendaklah dipertimbangkan sebelum memutuskan tindakan mitigasi seperti penarikan produk. Setiap keputusan untuk tidak melaksanakan tindakan mitigasi yang seharusnya diwajibkan hendaklah disetujui oleh otoritas pengawas obat terkait.
- 9.27 Produk yang ditarik hendaklah diberi identitas dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut. Disposisi formal dari semua bets yang ditarik hendaklah dibuat dan didokumentasikan.

- 9.28 Perkembangan proses penarikan hendaklah dicatat sampai selesai dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk/bets yang dikirim dan yang dikembalikan.
- 9.29 Efektivitas penyelenggaraan penarikan hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan ketangguhan dan kelayakan prosedur yang digunakan. Evaluasi tersebut hendaklah diperluas baik dalam jam kerja maupun di luar jam kerja dan saat melakukan evaluasi hendaklah mempertimbangkan apakah simulasi penarikan perlu dilakukan. Evaluasi ini hendaklah didokumentasikan dan dijustifikasi.
- 9.30 Selain penarikan produk, perlu dipertimbangkan tindakan tambahan untuk mengurangi risiko yang terjadi akibat cacat mutu. Tindakan tersebut dapat mencakup penerbitan surat yang memperingatkan tenaga kesehatan profesional terkait penggunaan bets yang berpotensi cacat. Hal ini hendaklah dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat yang berwenang.

BAB X DOKUMENTASI

PRINSIP

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

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

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

DOKUMENTASI CPOTB YANG DIPERLUKAN (BERDASARKAN JENIS)

Dokumen Induk Industri Obat Tradisional (DIOT) adalah dokumen yang menjelaskan aktivitas terkait CPOTB.

Jenis instruksi (petunjuk, atau persyaratan):

- a) **Spesifikasi:** menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu produk.

IOT harus menjamin penggunaan bahan awal obat tradisional diproduksi sesuai CPOTB dan dokumen Izin Edar. Dokumen audit pemasok bahan awal obat tradisional, yang komprehensif, baik yang dilakukan sendiri

maupun pihak lain atas nama IOT tersebut hendaklah tersedia. *Audit trail* bahan aktif adalah aspek yang mendasar untuk mutu bahan awal.

IOT hendaklah memverifikasi, di mana diperlukan, apakah pemasok bahan/produk obat tradisional yang berasal dari tumbuhan memenuhi persyaratan *Good Agricultural and Collection Practices* dan – bila tidak – menerapkan pengendalian yang sesuai dengan prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM).

- b) **Dokumen Produksi Induk, Formula Pembuatan, Prosedur Pengolahan, Prosedur Pengemasan dan Instruksi Pengujian/Metode Analisis:** menyajikan rincian semua bahan awal, peralatan dan sistem komputerisasi (jika ada) yang akan digunakan dan menjelaskan semua prosedur pengolahan, pengemasan, pengambilan sampel dan pengujian. Pengawasan selama-proses dan *Process Analytical Technology (PAT)* yang akan digunakan hendaklah ditentukan dimana diperlukan bersama kriteria keberterimaannya.
- c) **Prosedur (disebut juga Prosedur Tetap disingkat Protap):** memberikan petunjuk cara pelaksanaan suatu kegiatan tertentu.
- d) **Protokol (kualifikasi, validasi, uji stabilitas, dll):** memberikan instruksi untuk melakukan dan mencatat kegiatan tertentu.
- e) **Perjanjian Teknis:** disepakati antara pemberi kontrak dan penerima kontrak untuk kegiatan alih daya.

Jenis catatan/laporan:

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

PEMBUATAN DAN PENGENDALIAN DOKUMEN

- 10.1 Semua jenis dokumen hendaklah ditetapkan dan dipatuhi. Persyaratan berlaku sama untuk semua jenis media dokumen. Sistem yang rumit perlu dipahami, didokumentasikan dengan baik, divalidasi dan pengendalian yang tepat hendaklah tersedia. Banyak dokumen (prosedur/instruksi dan/atau catatan) dapat berbentuk hibrida, yaitu beberapa elemen berbasis elektronik dan berbasis kertas. Hubungan dan tindakan pengendalian dokumen induk, kopi resmi, penanganan dan pencatatan data perlu dijelaskan untuk sistem hibrida dan manual/elektronik. Pengendalian yang tepat hendaklah diimplementasikan untuk dokumen elektronik seperti format (*template*), formulir, dan dokumen induk. Pengendalian yang tepat hendaklah disediakan untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan.
- 10.2 Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan hati-hati. Dokumen tersebut hendaklah sesuai dengan bagian yang relevan dari Berkas Spesifikasi Produk, Sertifikat CPOTB dan Dokumen Izin Edar (*dossier*) yang relevan. Reproduksi dokumen dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kesalahan yang disebabkan proses reproduksi.
- 10.3 Dokumen yang berisi prosedur/instruksi hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personel yang tepat dan diberi wewenang. Isi dokumen hendaklah tidak bermakna ganda dan diberi penandaan secara unik. Tanggal berlaku hendaklah ditetapkan.
- 10.4 Dokumen yang berisi instruksi hendaklah disajikan dengan rapi dan mudah dicek. Gaya dan bahasa dokumen hendaklah sesuai dengan penggunaan. Prosedur Tetap/Instruksi dan Metode Kerja hendaklah ditulis dengan kalimat perintah.
- 10.5 Dokumen dalam SMIOT hendaklah dikaji secara berkala dan dijaga agar selalu mutakhir. Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindarkan penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku lagi secara tidak sengaja.
- 10.6 Dokumen tidak boleh ditulis-tangan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, maka pencatatan tersebut dapat ditulis-tangan. Hendaklah disediakan ruang yang cukup untuk mencatat data.

CARA DOKUMENTASI YANG BAIK

- 10.7 Pencatatan yang ditulis tangan hendaklah jelas, terbaca dan tidak mudah terhapus.

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

PENYIMPANAN DOKUMEN

- 10.10 Hendaklah dijelaskan dengan baik catatan mana yang terkait dengan tiap kegiatan pembuatan dan tempat penyimpanan catatan. Pengendalian yang cermat hendaklah diterapkan untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan dan divalidasi bila diperlukan.
- 10.11 Diperlukan persyaratan khusus untuk catatan bets yang harus disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets atau lima tahun setelah diluluskan bets oleh Pemastian Mutu, yang mana yang lebih lama. Catatan bets produk untuk uji klinis harus disimpan paling sedikit lima tahun setelah uji klinis selesai atau penghentian formal. Persyaratan lain untuk penyimpanan dokumen dapat dijelaskan dalam peraturan perundang-undangan terkait dengan jenis produk tertentu dan penentuan jangka waktu penyimpanan yang lebih lama ditetapkan untuk dokumen tertentu.
- 10.12 Untuk jenis dokumentasi lain, periode penyimpanan tergantung pada kegiatan bisnis yang didukung oleh dokumen. Dokumen kritis, termasuk data mentah (misal yang berhubungan dengan validasi atau stabilitas), yang mendukung informasi dalam persetujuan Izin Edar hendaklah disimpan selama Izin Edar masih berlaku. Pengabaian dokumen mungkin dapat diterima (misal data mentah yang mendukung laporan validasi atau laporan stabilitas) apabila data telah diganti dengan kumpulan data baru. Justifikasi ini hendaklah didokumentasikan dan mempertimbangkan persyaratan penyimpanan catatan bets; misal, dalam kasus data validasi proses, data mentah penyerta hendaklah disimpan untuk jangka waktu minimal sepanjang catatan untuk semua bets yang pelulusannya didukung oleh kegiatan validasi tersebut.

Butir berikut memberikan beberapa contoh dokumen yang diperlukan. SMIOT hendaklah menjelaskan semua dokumen yang diperlukan untuk memastikan mutu produk dan keamanan konsumen.

SPESIFIKASI

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

Spesifikasi untuk Bahan Awal dan Bahan Pengemas

10.14 Spesifikasi bahan awal yang berasal dari tumbuhan hendaklah mencakup;

- a) nama ilmiah atau binomial nomenklatur tumbuhan (genus, spesies, subspecies, varietas dan penemu (misal Linnaeus); informasi lain yang relevan seperti nama kultivar dan kemotipe hendaklah ditampilkan seperlunya.
- b) rincian asal tanaman (negara atau wilayah asal dan bila memungkinkan, pembudidayaan, waktu panen, cara pengumpulan, pestisida yang digunakan, kemungkinan kontaminasi radioaktif, dsb.);
- c) bila memungkinkan bagian tanaman yang digunakan;
- d) jika simplisia kering digunakan, sistem pengeringan hendaklah dijelaskan;
- e) deskripsi kandungan tanaman dan pemeriksaan mikro maupun makroskopiknya;
- f) uji identifikasi yang sesuai, mencakup, bila memungkinkan, uji identifikasi konstituen dengan aktivitas terapeutik yang diketahui, atau *marker*. Uji khusus yang spesifik diperlukan apabila bahan tumbuhan cenderung dipalsukan/ditukar. Spesimen otentik pembandingan hendaklah tersedia untuk tujuan identifikasi;
- g) kadar air bahan tumbuhan, ditetapkan sesuai farmakope yang relevan;
- h) penetapan kadar konstituen berefek terapeutik yang diketahui atau, bila memungkinkan, *markers*; metode yang sesuai untuk menentukan kontaminasi pestisida yang digunakan dan kriteria keberterimaan sesuai metode farmakope yang relevan atau, jika tidak tersedia, dengan metode tervalidasi yang sesuai, kecuali dikatakan lain;
- i) uji untuk menetapkan kapang khamir dan/atau kontaminasi mikroba, termasuk aflatoxin, mikotoksin lain, infestasi hama dan kriteria keberterimaan, yang sesuai;
- j) uji logam berat dan kemungkinan kontaminan dan pemalsuan, yang mungkin;
- k) uji tambahan lain sesuai monografi umum dan spesifik bahan tumbuhan dalam farmakope yang relevan; yang mungkin. Penanganan yang digunakan untuk menurunkan kontaminasi kapang khamir/ mikroba atau infestasi lain hendaklah didokumentasikan. Spesifikasi dan prosedur hendaklah tersedia dan hendaklah mencakup proses rinci, pengujian dan batas residu.

10.15 Spesifikasi untuk bahan awal dan bahan pengemas primer atau cetak hendaklah mencakup, jika memungkinkan:

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

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

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

Spesifikasi Produk jadi

10.17 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup atau memberikan referensi ke:

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

Dokumen Produksi Induk

10.18 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal hendaklah mencakup nama, bentuk sediaan, kekuatan dan deskripsi produk, nama penyusun dan bagiannya, nama pemeriksa serta daftar distribusi dokumen dan berisi hal sebagai berikut:

- a) informasi bersifat umum yang menguraikan jenis bahan pengemas primer yang harus digunakan atau alternatifnya, pernyataan mengenai stabilitas produk, tindakan pengamanan selama penyimpanan dan tindakan pengamanan lain yang harus dilakukan selama pengolahan dan pengemasan produk;
- b) komposisi atau formula produk untuk tiap satuan dosis dan untuk satu sampel ukuran bets;

- c) daftar lengkap bahan awal, baik yang tidak akan berubah maupun yang akan mengalami perubahan selama proses;
- d) spesifikasi bahan mentah obat tradisional dan bahan awal;
- e) daftar lengkap bahan pengemas;
- f) spesifikasi bahan pengemas primer;
- g) prosedur pengolahan dan pengemasan;
- h) daftar peralatan yang dapat digunakan untuk pengolahan dan pengemasan;
- i) pengawasan selama-proses pengolahan dan pengemasan; dan
- j) masa simpan.

FORMULA PEMBUATAN DAN PROSEDUR PENGOLAHAN INDUK

Formula pembuatan dan prosedur pengolahan yang disetujui hendaklah tersedia untuk setiap produk dan ukuran bets yang dibuat.

10.19 **Formula Pembuatan** hendaklah mencakup:

- a) nama produk dengan kode referen produk yang merujuk pada spesifikasinya;
- b) deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk dan ukuran bets;
- c) daftar semua bahan mentah obat tradisional dan bahan awal serta jumlah masing-masing yang digunakan, termasuk pencantuman bahan yang hilang selama proses; dan
- d) pernyataan mengenai hasil produk akhir yang diharapkan dengan kriteria keberterimaan, dan bila perlu, hasil produk antara dimana berlaku.

10.20 **Prosedur Pengolahan Induk** hendaklah mencakup:

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

Prosedur Pengemasan Induk

10.21 Prosedur Pengemasan Induk yang disetujui untuk setiap produk, serta ukuran dan tipe kemasan yang disetujui, hendaklah tersedia yang mencakup:

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

Catatan Pengolahan Bets

10.22 Catatan Pengolahan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang diolah. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan Induk yang disetujui, dan hendaklah memuat informasi sebagai berikut:

- a) nama dan nomor bets produk;
- b) tanggal dan waktu mulai, tahap-tahap antara yang signifikan dan penyelesaian pengolahan;
- c) identifikasi (paraf) operator yang melakukan berbagai langkah pengolahan yang signifikan dan, di mana diperlukan paraf personel yang memeriksa tiap kegiatan ini;
- d) nomor bets dan/atau nomor kontrol analisis dan jumlah nyata tiap bahan awal yang ditimbang atau diukur (termasuk nomor bets dan jumlah bahan hasil pemulihan atau hasil pengolahan ulang yang ditambahkan);
- e) semua kegiatan pengolahan atau kejadian yang relevan dan peralatan utama yang digunakan;
- f) catatan pengawasan selama-proses dan paraf personel yang melaksanakan serta hasil yang diperoleh;

- g) hasil produk yang diperoleh dari setiap tahap pengolahan yang berkaitan;
- h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk rincian dengan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan dari Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan; dan
- i) persetujuan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap proses pengolahan.

Catatan : Bila proses tervalidasi dipantau dan dikendalikan terus-menerus, maka secara otomatis laporan yang dibuat dapat dibatasi pada ringkasan pemenuhan dan laporan data HULS.

Catatan Pengemasan Bets

10.23 Catatan Pengemasan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets atau bagian bets yang diproses. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk. Catatan pengemasan bets hendaklah berisi informasi berikut:

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

PROSEDUR DAN CATATAN

Penerimaan

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

10.25 Catatan penerimaan hendaklah mencakup:

- a) nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
- b) nama "internal" dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan butir a) di atas];

- c) tanggal penerimaan;
- d) nama pemasok dan, bila mungkin, nama pabrik pembuat;
- e) nomor bets atau rujukan pabrik pembuat;
- f) kuantitas dan jumlah wadah yang diterima;
- g) nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
- h) komentar relevan bila ada.

10.26 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penandaan internal, karantina dan penyimpanan bahan mentah obat tradisional, bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

Pengambilan Sampel

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

Pengujian

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

Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

10.29 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan alat dan setelah itu persetujuan penggunaan bagi produksi obat tradisional, termasuk produk antara. Prosedur pembersihan hendaklah rinci supaya operator dapat melakukan pembersihan tiap jenis alat secara konsisten (*reproducible*) dan efektif. Prosedur hendaklah mencantumkan:

- a) penugasan 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 menjamin pembersihan yang benar;
- e) instruksi untuk menghilangkan atau meniadakan identitas bets sebelumnya;
- f) instruksi untuk melindungi alat yang sudah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan;
- g) pemeriksaan kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
- h) menetapkan jangka waktu maksimum antara selesainya penggunaan dan pembersihan alat.

- 10.30 Tanpa kecuali, prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene hendaklah divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk menjamin efektivitas prosedur memenuhi persyaratan.
- 10.31 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan pelaksanaan tindakan dan, bila perlu, kesimpulan yang dicapai untuk pembersihan dan sanitasi, hal-hal tentang personel termasuk pelatihan, seragam kerja, higiene; pemantauan lingkungan dan pengendalian hama.

Lain-lain

- 10.32 Hendaklah tersedia prosedur secara tertulis pelulusan dan penolakan untuk bahan dan produk dan secara khusus sertifikasi untuk penjualan produk jadi oleh personel yang berwenang. Semua catatan hendaklah dapat diakses oleh personel yang berwenang. Tersedia sistem yang dapat menunjukkan pengamatan khusus dan tiap perubahan pada data kritis.
- 10.33 Catatan mengenai distribusi tiap bets produk hendaklah disimpan untuk memfasilitasi penarikan bets bila perlu.
- 10.34 Hendaklah tersedia secara tertulis kebijakan, prosedur, protokol, laporan dan catatan mengenai tindakan yang telah diambil atau kesimpulan yang dicapai, manapun yang berlaku, untuk:
- a. validasi dan kualifikasi proses, peralatan dan sistem;
 - b. perakitan peralatan dan kalibrasi;
 - c. transfer teknologi;
 - d. perawatan, pembersihan dan sanitasi;
 - e. hal yang berkaitan dengan personel termasuk daftar tanda tangan, pelatihan CPOTB dan masalah teknis, pakaian dan higiene dan verifikasi efektivitas pelatihan;
 - f. pemantauan lingkungan;
 - g. pengendalian hama;
 - h. keluhan;
 - i. penarikan obat tradisional;
 - j. produk kembalian;
 - k. pengendalian perubahan;
 - l. investigasi penyimpangan dan ketidaksesuaian;
 - m. audit mutu terkait kualitas/ pemenuhan CPOTB;
 - n. ringkasan catatan yang berlaku (misal Pengkajian Mutu Produk); dan
 - o. audit pemasok.
- 10.35 Hendaklah tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama yang digunakan untuk produksi dan pengujian.
- 10.36 Hendaklah tersedia buku log untuk mencatat metode analisis, peralatan produksi, dan area dimana produk telah diproses, yang utama atau

kritis. Buku log hendaklah digunakan untuk pencatatan secara kronologis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, perawatan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personel yang melaksanakan kegiatan tersebut.

10.37 Indeks dokumen dalam SMIOT hendaklah tersedia.

BAB XI KEGIATAN ALIH DAYA

PRINSIP

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

Catatan : Bab ini meliputi tanggung jawab IOT terhadap Badan POM dalam pemberian Sertifikat CPOTB dan Izin Edar. Hal ini tidak dimaksudkan untuk memengaruhi tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen.

UMUM

- 11.1 Hendaklah dibuat kontrak tertulis yang meliputi semua kegiatan alih daya, produk atau pekerjaan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 11.2 Semua pengaturan untuk kegiatan alih daya termasuk usulan perubahan teknis atau perubahan lain hendaklah sesuai dengan peraturan regulasi dan Izin Edar untuk produk terkait.
- 11.3 Jika pemegang Izin Edar dan Izin Berusaha Industri Obat Tradisional tidak sama, pengaturan yang tepat hendaklah dibuat dengan mempertimbangkan semua prinsip yang dijelaskan dalam bab ini dan mengikuti peraturan yang berlaku.
- 11.4 Pembuatan produk alih daya di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh IOT yang memiliki Sertifikat CPOTB yang diterbitkan oleh Badan POM dan masih berlaku.

PEMBERI KONTRAK

- 11.5 SMIOT Pemberi Kontrak hendaklah mencakup pengawasan dan pengkajian terhadap kegiatan alih daya. Pemberi Kontrak bertanggung jawab secara penuh untuk menjamin tersedia proses yang memastikan pengawasan terhadap kegiatan alih daya. Proses ini hendaklah memasukkan prinsip MRM termasuk:

- 11.5.1 Sebelum kegiatan alih daya dilaksanakan, Pemberi Kontrak bertanggung jawab untuk menilai legalitas, kesesuaian dan kompetensi Penerima Kontrak untuk dapat dengan sukses melaksanakan kegiatan alih daya. Pemberi kontrak juga bertanggung jawab untuk memastikan, melalui kontrak, bahwa semua prinsip dan Pedoman CPOTB diikuti;
 - 11.5.2 Pemberi Kontrak hendaklah menyediakan semua informasi dan pengetahuan yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan yang dialihdayakan secara benar sesuai peraturan yang berlaku dan Izin Edar produk terkait. Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang berkaitan dengan produk atau pekerjaan yang dapat membahayakan bangunan-fasilitas, peralatan, personel, bahan atau produk lain; dan
 - 11.5.3 Pemberi Kontrak hendaklah memantau dan mengkaji kinerja Penerima Kontrak dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan dan pelaksanaannya.
- 11.6 Kepala Bagian Pemastian Mutu Pemberi Kontrak hendaklah:
- 11.6.1 Bertanggung jawab untuk mengkaji dan menilai semua catatan dan hasil terkait kegiatan alih daya; dan
 - 11.6.2 Memastikan, baik sendiri maupun berdasarkan konfirmasi dari Kepala Bagian Pemastian Mutu Penerima Kontrak, bahwa semua produk dan bahan yang dikirim oleh Penerima Kontrak telah diproses sesuai CPOTB dan Izin Edar.

PENERIMA KONTRAK

- 11.7 Penerima Kontrak hendaklah dapat melaksanakan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan memuaskan misal memiliki bangunan-fasilitas, peralatan, pengetahuan, pengalaman, dan personel yang kompeten.
- 11.8 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk, bahan dan transfer pengetahuan yang diterima sesuai dengan tujuan alih daya.
- 11.9 Penerima Kontrak tidak boleh mengalihkan pekerjaan apa pun yang dipercayakan sesuai kontrak, tanpa terlebih dahulu dievaluasi, disetujui dan didokumentasikan oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima Kontrak dengan pihak ketiga manapun hendaklah memastikan ketersediaan informasi dan pengetahuan, termasuk penilaian kesesuaian pihak ketiga, yang dilakukan dengan cara yang

sama seperti yang dilakukan antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.

- 11.10 Penerima Kontrak tidak boleh melakukan perubahan apa pun, di luar kontrak, yang dapat berdampak merugikan mutu produk alih daya dari Pemberi Kontrak.
- 11.11 Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa kegiatan alih daya, termasuk kontrak analisis, dapat diperiksa oleh Badan POM.

KONTRAK

- 11.12 Kontrak tertulis hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak dan jalur komunikasi terkait kegiatan alih daya. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personel yang memiliki kompetensi dan pengetahuan yang sesuai dengan kegiatan alih daya dan CPOTB. Semua pengaturan kegiatan alih daya harus sesuai dengan peraturan dan Izin Edar produk terkait dan disetujui oleh kedua belah pihak.
- 11.13 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas pihak yang bertanggung jawab melaksanakan setiap tahapan kegiatan alih daya, misal transfer teknologi, rantai pasokan, subkontrak (bila ada), mutu dan pembelian bahan, pengujian dan pelulusan bahan, pelaksanaan produksi dan pengawasan mutu, (termasuk pengawasan selama-proses, pengambilan sampel, analisis dan uji stabilitas).
- 11.14 Semua catatan terkait kegiatan alih daya, misal catatan pengolahan, analisis dan distribusi, serta sampel pembanding hendaklah disimpan oleh atau disediakan untuk Pemberi Kontrak. Semua catatan yang relevan untuk penilaian mutu produk, bila terjadi keluhan atau cacat produk atau penyelidikan kasus dugaan pemalsuan, hendaklah dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.
- 11.15 Kontrak hendaklah mencakup izin bagi Pemberi Kontrak untuk menginspeksi kegiatan alih daya yang dilaksanakan oleh Penerima Kontrak atau pihak ketiga yang telah disetujui bersama.

BAB XII KUALIFIKASI DAN VALIDASI

PRINSIP

Bab ini menguraikan prinsip kualifikasi dan validasi yang diterapkan pada fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses yang digunakan dalam pembuatan produk dan juga dapat digunakan sebagai pedoman tambahan untuk bahan aktif obat tradisional tanpa persyaratan tambahan pada Aneks 2 Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat Tradisional yang Baik. CPOTB mempersyaratkan industri Obat Tradisional mengendalikan aspek kritis kegiatan yang dilakukan melalui kualifikasi dan validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Tiap perubahan yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses, yang dapat memengaruhi mutu produk, hendaklah didokumentasikan secara formal dan dampak terhadap status validasi atau strategi pengendaliannya dinilai. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk pembuatan obat tradisional hendaklah juga divalidasi sesuai dengan persyaratan Aneks 1 Sistem Komputerisasi. Konsep dan pedoman yang relevan yang disajikan dalam *ICH Q8, Q9, Q10, dan Q11* hendaklah juga diperhitungkan.

UMUM

Pendekatan MRM hendaklah diterapkan sepanjang siklus hidup produk. Sebagai bagian dari sistem MRM, keputusan mengenai cakupan dan luas kualifikasi-validasi fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses hendaklah didasarkan pada penilaian risiko yang dijustifikasi dan didokumentasikan. Validasi retrospektif tidak lagi dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima. Data pendukung kualifikasi dan/atau studi validasi yang diperoleh dari sumber di luar program industri dapat digunakan, dengan syarat pendekatan ini telah dijustifikasi dan ada jaminan yang memadai bahwa pengendalian telah dilakukan saat mengambil alih data tersebut.

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

PENGOrganISASIAN DAN PERENCANAAN KUALIFIKASI DAN VALIDASI

12.1 Semua kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah direncanakan dengan mempertimbangkan siklus hidup fasilitas, peralatan, sarana penunjang, proses dan produk.

- 12.2 Kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah hanya dilakukan oleh personel yang telah mendapat pelatihan yang memadai dan mengikuti prosedur yang telah disetujui.
- 12.3 Personel yang diberi tanggung jawab untuk kualifikasi/validasi hendaklah melapor sebagaimana ditetapkan dalam SMIOT walaupun personel terkait mungkin bukan bagian dari manajemen mutu atau pemastian mutu. Namun, hendaklah tersedia fungsi pengawasan terhadap mutu yang memadai di sepanjang siklus hidup validasi.
- 12.4 Elemen kunci program kualifikasi dan validasi hendaklah ditetapkan secara jelas dan didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau yang ekuivalen.
- 12.5 Dokumen RIV atau yang ekuivalen hendaklah menetapkan sistem kualifikasi/validasi dan sekurang-kurangnya mencakup informasi berikut:
- a. kebijakan kualifikasi dan validasi;
 - b. struktur organisasi termasuk peran dan tanggung jawab pada kegiatan kualifikasi dan validasi;
 - c. ringkasan fasilitas, peralatan, sistem, dan proses di tempat serta status kualifikasi dan validasi;
 - d. pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan pada kualifikasi dan validasi;
 - e. pedoman dalam pengembangan kriteria keberterimaan;
 - f. acuan dokumen yang digunakan; dan
 - g. strategi kualifikasi dan validasi, termasuk rekualifikasi, di mana berlaku
- 12.6 Untuk proyek berskala besar dan kompleks, perencanaan yang lebih detail dan rencana validasi yang terpisah dapat membantu kejelasan.
- 12.7 Pendekatan MRM hendaklah digunakan untuk kegiatan kualifikasi dan validasi. Dalam hal peningkatan pengetahuan dan pemahaman setiap perubahan selama proyek berlangsung atau selama produksi komersial berjalan, penilaian risiko hendaklah diulangi, jika diperlukan. Penilaian risiko yang dilakukan untuk mendukung kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah didokumentasikan dengan jelas.
- 12.8 Pemeriksaan yang memadai hendaklah disatukan ke dalam hasil kualifikasi dan validasi untuk memastikan integritas semua data yang diperoleh.

DOKUMENTASI, TERMASUK RIV

- 12.9 Cara dokumentasi yang baik penting untuk mendukung pengelolaan pengetahuan (*knowledge management*) sepanjang siklus hidup produk.

- 12.10 Semua dokumen yang dihasilkan selama kualifikasi dan validasi hendaklah disetujui dan disahkan oleh personel yang diberi wewenang sebagaimana ditetapkan dalam SMIOT.
- 12.11 Hubungan antar dokumen dalam proyek validasi yang kompleks hendaklah ditetapkan secara jelas.
- 12.12 Protokol validasi hendaklah disiapkan dengan menetapkan sistem kritis, atribut dan parameter, serta kriteria keberterimaan.
- 12.13 Jika sesuai, dokumen kualifikasi dapat digabungkan bersama, misal Kualifikasi Instalasi (KI) dan Kualifikasi Operasional (KO).
- 12.14 Bila protokol validasi dan dokumentasi lain disediakan oleh pihak ketiga yang menyediakan jasa validasi, personel yang diberi wewenang di lokasi pabrik terkait hendaklah memastikan kesesuaian dan kepatuhan terhadap prosedur internal sebelum disetujui. Protokol dari pemasok dapat dilengkapi dengan dokumentasi/ protokol uji tambahan sebelum digunakan.
- 12.15 Setiap perubahan signifikan terhadap protokol yang disetujui selama pelaksanaan validasi, misal kriteria keberterimaan, parameter operasional, dan lain-lain, hendaklah didokumentasikan sebagai penyimpangan dan dijustifikasi secara ilmiah.
- 12.16 Hasil yang tidak memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan hendaklah dicatat sebagai penyimpangan dan diinvestigasi secara menyeluruh sesuai prosedur internal. Setiap implikasi terhadap validasi hendaklah dibahas dalam laporan.
- 12.17 Pengkajian dan pengambilan kesimpulan validasi hendaklah dilaporkan dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kriteria keberterimaan. Tiap perubahan terhadap kriteria keberterimaan hendaklah dijustifikasi secara ilmiah dan rekomendasi akhir dibuat sebagai hasil validasi.
- 12.18 Pelulusan formal untuk tahap berikutnya dalam kualifikasi dan validasi proses hendaklah disahkan oleh personel yang bertanggung jawab baik sebagai bagian dari persetujuan laporan validasi atau sebagai dokumen ringkasan terpisah. Persetujuan bersyarat untuk melanjutkan ke tahap kualifikasi berikutnya dapat diberikan jika kriteria keberterimaan tertentu atau penyimpangan belum sepenuhnya ditangani namun tersedia penilaian yang terdokumentasi bahwa tidak ada dampak signifikan untuk kegiatan selanjutnya.

TAHAP KUALIFIKASI UNTUK PERALATAN, FASILITAS, SARANA PENUNJANG DAN SISTEM

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

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)/*User Requirement Specification (URS)*

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

Kualifikasi Desain (KD)/*Design Qualification (DQ)*

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

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

12.22 Bila perlu, evaluasi terhadap peralatan di lokasi pemasok dilakukan sebelum pengiriman, terutama jika menyangkut teknologi baru atau teknologi kompleks.

12.23 Bila perlu, sebelum pemasangan peralatan, hendaklah dilakukan konfirmasi kesesuaian peralatan dengan SKP/spesifikasi fungsional di lokasi pemasok.

12.24 Bila tepat dan dapat dijustifikasi, pengkajian dokumentasi dan beberapa pengujian dapat dilakukan saat FAT atau tahap lain tanpa perlu mengulangi kembali di lokasi pabrik pada saat KI/KO, jika dapat ditunjukkan bahwa fungsinya tidak terpengaruh oleh transportasi dan pemasangan.

12.25 FAT dapat dilengkapi dengan pelaksanaan SAT setelah peralatan diterima di lokasi pabrik.

Kualifikasi Instalasi (KI)/ *Installation Qualification (IQ)*

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

Kualifikasi Operasional (KO)/ *Operational Qualification (OQ)*

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

Kualifikasi Kinerja (KK) / *Performance Qualification (PQ)*

- 12.31 KK umumnya dilakukan setelah KI dan KO berhasil. Namun, mungkin dalam beberapa kasus, pelaksanaannya bersamaan dengan KO atau Validasi Proses.
- 12.32 KK hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a. Pengujian dengan menggunakan bahan yang dipakai di produksi, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi, atau produk simulasi yang terbukti mempunyai sifat yang setara pada kondisi operasional normal dengan ukuran betas pada kondisi terburuk. Hendaklah dilakukan justifikasi terhadap frekuensi pengambilan sampel yang digunakan untuk mengonfirmasi pengendalian proses; dan

- b. Pengujian hendaklah mencakup rentang operasional proses yang diinginkan, kecuali jika tersedia bukti terdokumentasi dari tahap pengembangan yang telah mengonfirmasikan rentang operasional.

KUALIFIKASI ULANG

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

VALIDASI PROSES

Umum

- 12.35 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam Butir-butir ini berlaku untuk pembuatan semua bentuk sediaan produk. Hal tersebut mencakup validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi proses *on-going*. Secara implisit tertuang dalam Bab ini bahwa proses pengembangan produk yang tangguh diperlukan agar validasi proses berhasil.
- 12.36 Validasi proses dapat diterapkan menggunakan pedoman Validasi Proses lain yang relevan³.
 - a) Pedoman tentang Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam pengajuan izin ke regulator. Namun, persyaratan CPOTB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.
 - b) Pendekatan ini hendaklah diterapkan untuk menautkan pengembangan produk dan proses. Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.

³ Lihat EMA/CHMP/ CVMP/QWP/BWP/70278/2012

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

hendaklah dapat diakses di bagian pembuatan, kecuali jika ada justifikasi lain dan menjadi pedoman untuk aktivitas validasi.

- 12.45 Pada pelaksanaan validasi proses, personel dari bagian produksi, pengembangan, atau penanggung jawab transfer dari kedua pihak perlu dilibatkan. Semua bets hendaklah dibuat oleh personel yang mendapat pelatihan sesuai persyaratan CPOTB menggunakan dokumen yang telah disetujui. Diharapkan personel produksi terlibat dalam pembuatan bets validasi untuk memudahkan pemahaman produk.
- 12.46 Pemasok bahan awal dan pengemas kritis hendaklah dikualifikasi sebelum membuat bets validasi. Jika tidak, hendaklah dibuat justifikasi berbasis prinsip MRM yang didokumentasikan.
- 12.47 Ketersediaan pengetahuan proses, yang mendasari justifikasi *design space* (jika digunakan) dan pengembangan model matematika (jika digunakan), sangat penting untuk memastikan strategi pengendalian proses.
- 12.48 Jika bets validasi akan dipasarkan, hendaklah ditetapkan lebih dulu prosedur pelulusan bets validasi. Kondisi produksi hendaklah sepenuhnya memenuhi persyaratan CPOTB, kriteria keberterimaan validasi, dan kriteria verifikasi proses kontinu (jika digunakan), serta sesuai dengan dokumen Izin Edar atau dokumen uji klinis yang disetujui.

Validasi Konkuren

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

Validasi Proses Tradisional

- 12.51 Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan reproduibilitas.

- 12.52 Jumlah bets yang diproduksi dan jumlah sampel yang diambil hendaklah didasarkan pada prinsip manajemen risiko mutu, yang memungkinkan dibuat rentang variasi normal dan tren serta menghasilkan cukup data untuk dievaluasi. Setiap industri obat tradisional harus menentukan dan memberi justifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.
- 12.53 Tanpa mengurangi persyaratan pada Butir 12.52, pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin mungkin dapat diterima menggantikan validasi proses. Jumlah bets alternatif dapat dijustifikasi dengan memperhitungkan apakah ada metode pembuatan standar yang telah digunakan dan apakah produk atau proses yang mirip telah digunakan sebelumnya di pabrik tersebut. Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin perlu tambahan data yang diperoleh dari bets-bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- 12.54 Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/*critical process parameter (CPP)*, atribut mutu kritis/*critical quality attribute (CQA)* dan kriteria keberterimaan terkait yang berdasarkan data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi.
- 12.55 Protokol validasi proses hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a. penjelasan singkat tentang proses yang mengacu pada Prosedur Pengolahan Induk masing-masing produk;
 - b. fungsi dan tanggung jawab;
 - c. ringkasan *CQA* untuk diinvestigasi;
 - d. ringkasan *CPP* dan batasan terkait;
 - e. ringkasan atribut dan parameter lain (tidak kritikal) yang akan diinvestigasi atau dipantau selama kegiatan validasi, dan alasan penyertaannya;
 - f. daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk alat ukur/alat pantau/alat perekam) termasuk status kalibrasi;
 - g. daftar metode analisis dan validasi metode, yang sesuai;
 - h. usulan parameter pengawasan selama-proses dengan kriteria keberterimaan dan alasan pemilihan masing-masing pengawasan selama-proses;
 - i. pengujian tambahan yang akan dilakukan, dengan kriteria keberterimaan;
 - j. pola pengambilan sampel dan rasionalnya;
 - k. metode untuk mencatat dan mengevaluasi hasil; dan
 - l. proses pelulusan bets dan sertifikasi bets (bila berlaku).

Verifikasi Proses Kontinu / *Continuous Process Verification*

- 12.56 Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan *Quality by Design (QbD)*, selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu yang tinggi bagi produk, maka verifikasi proses secara kontinu dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.
- 12.57 Metode untuk memverifikasi proses hendaklah ditetapkan. Strategi pengendalian proses berbasis sains hendaklah tersedia bagi atribut yang dipersyaratkan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi Realisasi Produk. Hal ini hendaklah juga mencakup evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler. Perangkat *Process Analytical Technology (PAT)* dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan. Tiap industri obat tradisional hendaklah menentukan dan menjustifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.
- 12.58 Prinsip umum yang ditetapkan dalam Butir 12.35 – 12.48 di atas tetap berlaku.

Pendekatan Hibrida

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

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk

- 12.61 Butir 12.61 - 12.65 berlaku untuk ketiga pendekatan validasi proses di atas, yaitu tradisional, kontinu, dan hibrida.
- 12.62 IOT hendaklah memantau mutu produk untuk memastikan bahwa keadaan terkendali dipertahankan sepanjang siklus hidup produk dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- 12.63 Luas dan frekuensi verifikasi proses *on-going* hendaklah dikaji secara berkala. Persyaratan dapat dimodifikasi pada tahapan mana pun di sepanjang siklus hidup produk, dengan mempertimbangkan tingkat pemahaman proses dan kinerja proses terkini.

- 12.64 Verifikasi proses *on-going* hendaklah dilakukan berdasarkan protokol yang disetujui atau dokumen lain yang ekuivalen. Laporan hendaklah disiapkan untuk mendokumentasikan hasil yang diperoleh. Hendaklah digunakan perangkat statistik, di mana perlu, untuk mendukung kesimpulan yang berkaitan dengan variabilitas dan kapabilitas proses serta untuk memastikan keadaan terkendali.
- 12.65 Verifikasi proses *on-going* hendaklah digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk mendukung status validasi produk sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk. Perubahan bertahap dari waktu ke waktu hendaklah dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun hendaklah dinilai, misal pengambilan sampel yang lebih banyak.

VERIFIKASI TRANSPORTASI

- 12.66 Produk jadi, produk ruahan, dan sampel hendaklah diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam Izin Edar, label yang disetujui, atau yang dapat dijustifikasi oleh IOT.
- 12.67 Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan karena melibatkan banyak faktor variabel. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- 12.68 Penilaian risiko hendaklah dilakukan untuk mempertimbangkan dampak variabel dalam proses transportasi selain kondisi yang terus dikendalikan atau dipantau, misal penundaan transportasi, kegagalan perangkat pemantau, kerentanan produk dan faktor lain yang relevan.
- 12.69 Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis di mana produk tersebut berada, kecuali dijustifikasi lain.

VALIDASI PENGEMASAN

- 12.70 Variasi pada parameter proses dari peralatan terutama selama proses pengemasan primer mungkin berdampak signifikan terhadap integritas dan fungsi kemasan yang benar, misal strip, blister, dan saset. Oleh karena itu peralatan pengemas primer dan sekunder untuk produk jadi dan produk ruahan hendaklah dikualifikasi.

12.71 Kualifikasi peralatan yang digunakan untuk pengemasan primer hendaklah dilakukan pada rentang operasional minimum dan maksimum yang ditentukan untuk parameter proses kritis seperti suhu, kecepatan mesin, dan tekanan penyegelan (*sealing pressure*), atau faktor lain.

KUALIFIKASI SARANA PENUNJANG

12.72 Mutu uap air, air, udara, gas, dan lain-lain hendaklah dikonfirmasi setelah instalasi dengan menggunakan langkah-langkah kualifikasi yang diuraikan pada Butir 12.19 – 12.32 di atas.

12.73 Periode dan luas kualifikasi hendaklah merefleksikan variasi musim, jika ada, dan tujuan penggunaan sarana penunjang.

12.74 Penilaian risiko hendaklah dilakukan jika ada kemungkinan kontak langsung dengan produk, misal sistem tata udara (STU), atau kontak tidak langsung misal melalui alat penukar panas, untuk mitigasi risiko kegagalan.

VALIDASI METODE ANALISIS

12.75 Semua metode analisis yang digunakan dalam kualifikasi, validasi, atau pembersihan hendaklah divalidasi dengan batas deteksi dan kuantifikasi yang tepat, jika perlu, seperti yang didefinisikan pada Bab VII Pengawasan Mutu.

12.76 Jika pengujian mikroba dilakukan, metode analisis hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa produk tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.

12.77 Bila pengujian mikroba permukaan dilakukan di ruang bersih, hendaklah dilakukan validasi terhadap metode analisis untuk memastikan bahwa bahan sanitasi tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.

VALIDASI PEMBERSIHAN

12.78 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk mengonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan peralatan yang kontak dengan produk. Bahan simulasi dapat digunakan dengan justifikasi ilmiah yang sesuai. Bila peralatan sejenis dikelompokkan bersama, dibutuhkan justifikasi untuk menentukan peralatan yang akan divalidasi.

- 12.79 Pemeriksaan kebersihan secara visual merupakan bagian penting dari kriteria keberterimaan dalam validasi pembersihan. Secara umum kriteria ini tidak dapat digunakan sendiri. Pembersihan berulang dan uji ulang sampai diperoleh hasil residu yang memenuhi syarat tidak dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.
- 12.80 Disadari bahwa penyelesaian program validasi pembersihan memerlukan waktu; dan pelaksanaan validasi melalui verifikasi pembersihan setelah setiap batch produksi mungkin diperlukan untuk beberapa produk, misal obat tradisional untuk uji klinik. Hendaklah tersedia cukup data hasil verifikasi untuk mendukung kesimpulan bahwa peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan lebih lanjut.
- 12.81 Validasi hendaklah mempertimbangkan tingkat otomatisasi pada proses pembersihan. Jika proses otomatis digunakan, rentang operasi normal yang ditetapkan dari sarana penunjang dan peralatan hendaklah divalidasi.
- 12.82 Untuk semua proses pembersihan, penilaian hendaklah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor variabel yang memengaruhi efektivitas dan kinerja pembersihan, misal operator, tingkat kerincian prosedur pembersihan seperti waktu pembilasan dll. Jika faktor variabel telah diidentifikasi, situasi terburuk hendaklah digunakan sebagai dasar untuk studi validasi pembersihan.
- 12.83 Batasan residu produk sebelumnya hendaklah didasarkan pada evaluasi toksikologi. Justifikasi untuk batasan yang dipilih hendaklah didokumentasikan dalam penilaian risiko yang mencakup semua referensi pendukung. Hendaklah ditetapkan kriteria keberterimaan untuk sisa bahan pembersih yang digunakan. Kriteria keberterimaan hendaklah memertimbangkan potensi efek kumulatif dari beberapa peralatan dalam rangkaian peralatan proses (*equipment train*).
- 12.84 Makromolekul dan peptida terapeutik diketahui terdegradasi dan terdenaturasi bila terpapar pada pH ekstrem dan/atau panas, dan dapat menjadi tidak aktif secara farmakologis. Oleh karena itu, evaluasi toksikologi tidak dapat diterapkan dalam keadaan ini.
- 12.85 Jika tidak mungkin untuk menguji residu produk tertentu, parameter lain yang representatif dapat dipilih, misal total karbon organik (*Total Organic Carbon/TOC*) dan konduktivitas.
- 12.86 Risiko yang ditimbulkan oleh kontaminasi mikroba hendaklah dipertimbangkan selama penyusunan protokol validasi pembersihan.

- 12.87 Pengaruh waktu antara pembuatan dan pembersihan dan waktu antara pembersihan dan penggunaan hendaklah diperhitungkan untuk menentukan waktu tunggu kotor (*dirty hold time*) dan waktu tunggu bersih (*clean hold time*) untuk proses pembersihan.
- 12.88 Jika pembuatan secara kampanye dilakukan, dampak kemudahan pembersihan ini pada akhir kampanye hendaklah dipertimbangkan dan durasi maksimum kampanye (dalam waktu dan/atau jumlah bets) hendaklah menjadi dasar untuk pelaksanaan validasi pembersihan.
- 12.89 Bilamana dipakai pendekatan kondisi terburuk dengan menggunakan produk sebagai model validasi pembersihan, hendaklah dibuat rasional ilmiah bagi pemilihan produk untuk kondisi terburuk tersebut dan dilakukan penilaian dampak penambahan produk baru di pabrik tersebut. Kriteria untuk menentukan kondisi terburuk dapat meliputi kelarutan, kemudahan pembersihan, toksisitas, dan potensi.
- 12.90 Protokol validasi pembersihan hendaklah menentukan lokasi pengambilan sampel, rasional pemilihan lokasi ini dan kriteria keberterimaan.
- 12.91 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan dengan cara usap dan/atau bilas atau dengan cara lain tergantung pada peralatan produksi. Bahan dan metode pengambilan sampel tidak boleh memengaruhi hasil. Perolehan kembali sampel yang diambil hendaklah dibuktikan dapat dicapai dari semua bahan yang kontak produk dengan semua metode pengambilan sampel yang digunakan.
- 12.92 Untuk membuktikan bahwa metode pembersihan telah tervalidasi, prosedur pembersihan hendaklah diulang beberapa kali berdasarkan penilaian risiko dan memenuhi kriteria keberterimaan.
- 12.93 Bila proses pembersihan tidak efektif atau tidak sesuai untuk beberapa peralatan, hendaklah digunakan peralatan yang terdedikasi atau tindakan lain yang sesuai untuk tiap produk seperti disebutkan pada Bab III Bangunan-Fasilitas, Bab IV Peralatan dan Bab V Produksi.
- 12.94 Bila pembersihan peralatan dilakukan secara manual, sangat penting efektivitasnya dikonfirmasi pada periode yang telah dijustifikasi.

PENGENDALIAN PERUBAHAN

- 12.95 Pengendalian perubahan merupakan bagian penting dari pengelolaan pengetahuan dan hendaklah ditangani dalam SMIOT.
- 12.96 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci langkah yang diambil bila ada usul perubahan terhadap bahan awal, komponen produk, peralatan, proses, bangunan-fasilitas, ragam produk, proses produksi atau metode pengujian, ukuran bets, *design space*, atau

perubahan apa pun pada siklus hidup produk yang mungkin berpengaruh pada mutu atau reproduibilitas.

- 12.97 Bila *design space* digunakan, dampak perubahan pada *design space* hendaklah dipertimbangkan terhadap *design space* yang terdaftar dalam Izin Edar dan keperluan tindak lanjut sesuai peraturan pemerintah yang berlaku.
- 12.98 MRM hendaklah digunakan untuk mengevaluasi perubahan yang direncanakan, untuk menentukan dampak potensial terhadap mutu produk, SMIOT, dokumentasi, validasi, status pemenuhan peraturan pemerintah yang berlaku, kalibrasi, perawatan dan pada sistem lain untuk menghindari akibat yang tidak diinginkan dan untuk merencanakan proses validasi, verifikasi, atau upaya rekualifikasi yang diperlukan
- 12.99 Perubahan hendaklah diotorisasi dan disetujui oleh personel yang bertanggung jawab atau personel fungsional terkait sesuai dengan yang tercantum pada SMIOT.
- 12.100 Data pendukung, misal salinan dokumen, hendaklah dikaji untuk memastikan bahwa dampak perubahan telah dipertimbangkan sebelum disetujui.
- 12.101 Setelah implementasi, dan bila sesuai, hendaklah dilakukan evaluasi efektivitas dari perubahan yang dilakukan untuk mengonfirmasi bahwa perubahan tersebut telah berhasil.

ANEKS I SISTEM KOMPUTERISASI

PRINSIP

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

Aplikasi hendaklah divalidasi; Infrastruktur Teknologi Informasi (TI) hendaklah dikualifikasi. Penggantian operasi manual oleh sistem komputerisasi tidak boleh mengakibatkan penurunan kualitas produk, kendali proses atau pemastian mutu. Tidak boleh terjadi peningkatan risiko terhadap proses secara keseluruhan.

UMUM

1. Manajemen Risiko

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

2. Personel

Hendaklah diciptakan kerja sama yang erat antar semua personel terkait seperti Pemilik Proses, Pemilik Sistem, Personel Berwenang dan TI. Semua personel hendaklah memiliki kualifikasi yang sesuai, tingkat akses dan tanggung jawab yang ditetapkan untuk melaksanakan tugas mereka.

3. Pemasok dan Penyedia Jasa

3.1 Bila pihak ketiga (misal pemasok, penyedia jasa) digunakan misal untuk menyediakan, menginstalasi, mengonfigurasi, mengintegrasikan, memvalidasi, memelihara (misal melalui akses jarak jauh), memodifikasi atau menyimpan sistem yang terkomputerisasi atau layanan terkait atau untuk pemrosesan data, perjanjian formal hendaklah tersedia antara IOT dan pihak ketiga manapun, dan perjanjian ini hendaklah mencakup pernyataan yang jelas tentang tanggung jawab pihak ketiga. Bagian TI dari kedua belah pihak, hendaklah memiliki tanggung jawab yang setara.

- 3.2 Kompetensi dan keandalan pemasok merupakan faktor kunci saat memilih produk atau penyedia layanan. Kebutuhan audit hendaklah didasarkan pada penilaian risiko.
- 3.3 Dokumentasi yang disertakan dengan produk *commercial off-the-shelf* hendaklah dikaji oleh Pengguna Berwenang (*Regulated Users*) untuk memastikan bahwa persyaratan pengguna terpenuhi.
- 3.4 Sistem mutu dan informasi audit yang berkaitan dengan pemasok atau pengembang perangkat lunak dan sistem yang diterapkan hendaklah tersedia bagi inspektur berdasarkan permintaan.

FASE PROYEK

4. Validasi

- 4.1 Dokumentasi dan laporan validasi hendaklah mencakup langkah- langkah yang relevan dalam siklus hidup. IOT hendaklah dapat menjustifikasi standar mereka, protokol, kriteria keberterimaan, prosedur dan catatan berdasarkan penilaian risiko mereka.
- 4.2 Dokumentasi validasi hendaklah mencakup catatan pengendalian perubahan (jika ada) dan laporan tiap penyimpangan yang diamati selama proses validasi.
- 4.3 Hendaklah tersedia daftar (*inventory*) termutakhir dari semua sistem yang relevan dan fungsionalitas CPOTB mereka.
- 4.4 Untuk sistem kritis, deskripsi sistem termutakhir yang merinci pengaturan fisik dan *logical*, aliran data dan *interfaces* dengan sistem atau proses lain, prasyarat perangkat keras dan perangkat lunak, dan tindakan pengamanan hendaklah tersedia.
- 4.5 Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) hendaklah menguraikan fungsi sistem komputerisasi yang diperlukan dan didasarkan pada penilaian risiko terdokumentasi dan dampak terhadap CPOTB. Kebutuhan pengguna hendaklah dapat di ditelusuri sepanjang siklus hidup.
- 4.6 Pengguna Berwenang hendaklah menerapkan semua langkah yang ditetapkan untuk memastikan bahwa sistem telah dikembangkan menurut SMIOT yang tepat. Pemasok hendaklah dinilai dengan tepat.

- 4.7 Untuk validasi sistem komputerisasi “*bespoke*” atau sistem yang disesuaikan dengan kebutuhan (“*customized*”) hendaklah tersedia proses yang memastikan penilaian formal dan pelaporan kualitas dan kinerja untuk semua tahap siklus-hidup sistem.
- 4.8 Penggunaan metode uji dan skenario uji yang sesuai hendaklah dibuktikan. Limit parameter sistem (proses), limit data dan penanganan kesalahan hendaklah dipertimbangkan secara khusus. Perangkat uji otomatis dan lingkungan uji hendaklah memiliki penilaian yang memadai dan terdokumentasi.
- 4.9 Jika data dipindahkan ke format atau sistem data lain, validasi hendaklah mencakup pengecekan bahwa data tidak berubah nilai dan/atau maknanya selama proses pemindahan tersebut.

FASE OPERASIONAL

5. Data

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

6. Pemeriksaan Akurasi

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

7. Penyimpanan Data

- 7.1 Data hendaklah diamankan baik secara fisik maupun elektronik terhadap kerusakan. Data tersimpan hendaklah diperiksa terhadap aksesibilitas, keterbacaan dan akurasi. Akses ke data hendaklah dijamin selama periode retensi.
- 7.2 *Back-up* data yang relevan hendaklah dilakukan secara teratur. Integritas dan akurasi data *back-up* dan kemampuan untuk mengembalikan data hendaklah diperiksa selama validasi dan dipantau secara berkala.

8. Cetakan

- 8.1 Hendaklah memungkinkan untuk mendapatkan salinan jelas dari data yang tersimpan secara elektronik.
- 8.2 Untuk catatan pendukung pelulusan bets, sistem hendaklah memungkinkan perolehan cetakan dengan indikasi yang dapat menunjukkan bila ada perubahan sejak pemasukan data asli.

9. Audit Trail

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

10. Manajemen Perubahan dan Konfigurasi

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

11. Evaluasi berkala

Sistem komputerisasi hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan bahwa sistem tersebut tetap berada dalam status tervalidasi dan memenuhi ketentuan CPOTB. Evaluasi tersebut hendaklah mencakup, di mana diperlukan, rentang fungsionalitas terkini, catatan penyimpangan, insiden, masalah, riwayat pemuktahiran (*upgrade*), kinerja, keandalan, keamanan dan laporan status validasi.

12. Keamanan

- 12.1 Kontrol fisik dan/atau *logical controls* hendaklah tersedia untuk membatasi akses terhadap sistem komputerisasi kepada personel yang berwenang. Metode yang tepat untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk ke sistem dapat mencakup penggunaan kunci, kartu pas, kode pribadi dengan kata sandi, biometrik, akses terbatas ke peralatan komputer dan area penyimpanan data.
- 12.2 Tingkat pengendalian keamanan tergantung pada kekritisannya sistem komputerisasi.

12.3 Kreasi, perubahan, dan pembatalan otorisasi akses hendaklah dicatat.

12.4 Sistem manajemen data dan dokumen hendaklah didesain untuk mencatat identitas operator yang masuk (ke dalam sistem), mengubah, mengonfirmasikan atau menghapus data termasuk tanggal dan waktu.

13. Manajemen Insiden

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

14. Tanda Tangan Elektronik

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

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

15. Pelulusan Bets

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

16. Keberlanjutan Bisnis

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

17. Pengarsipan

Data dapat diarsipkan. Data tersebut hendaklah diperiksa untuk aksesibilitas, keterbacaan dan integritas. Jika perubahan yang relevan

dilakukan terhadap sistem (misal peralatan komputer atau program), kemampuan untuk mengambil data hendaklah dijamin dan diuji.

GLOSARIUM

Aplikasi

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

Berdasarkan pesanan/sistem yang disesuaikan pada kebutuhan

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

Commercial off the shelf software (COTS)

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

Infrastruktur TI

Perangkat keras dan perangkat lunak seperti perangkat lunak jaringan dan sistem operasi, yang memungkinkan aplikasi berfungsi.

Pemilik proses

Personel yang bertanggung jawab atas proses bisnis.

Pemilik sistem

Personel yang bertanggung jawab atas ketersediaan, dan pemeliharaan sistem komputerisasi dan untuk keamanan data yang ada pada sistem itu.

Pihak ketiga

Pihak yang tidak dikelola secara langsung oleh Pemegang Izin Edar dan / atau Izin Impor.

Siklus hidup

Seluruh fase dalam keberadaan sistem mulai dari kebutuhan awal sampai akhir penggunaan termasuk desain, spesifikasi, pemrograman, pengujian, instalasi, operasi, dan pemeliharaan.

ANEKS 2

CARA PEMBUATAN BAHAN AKTIF OBAT TRADISIONAL YANG BAIK

BAB 1 PENDAHULUAN

TUJUAN

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

Pada Aneks ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAOT dan pengawasan terkait. Pada Aneks ini, istilah “**hendaklah**” menyatakan rekomendasi yang diharapkan untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut Aneks lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB) atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

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

Aneks ini tidak ditujukan untuk menetapkan persyaratan registrasi atau memodifikasi persyaratan farmakope dan tidak memengaruhi kewenangan Badan POM untuk menetapkan persyaratan registrasi terkait BAOT dalam konteks wewenang untuk memberikan ijin edar/ijin pembuatan. Seluruh komitmen terhadap dokumen registrasi harus dipenuhi.

RUANG LINGKUP

Aneks ini berlaku untuk pembuatan BAOT yang digunakan sebagai produk obat tradisional untuk manusia.

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

Tabel 1. Panduan pembuatan BAOT

Jenis Pembuatan	Penerapan Aneks ini pada tahap (ditunjukkan dengan warna abu-abu) yang digunakan pada jenis pembuatan ini				
Ekstrak hewan / tanaman yang digunakan sebagai BAOT	Pengumpulan hewan (organ, cairan atau jaringan) atau tanaman	Pemotongan dan ekstraksi awal/inisial		Ekstraksi lanjutan	Proses fisis dan pengemasan
BAOT yang mengandung potonga/irisan atau serbuk hewan/tanaman	Pengumpulan Hewan / tanaman dan/atau penanaman dan panen	Pemotongan/ pengirisan			Proses fisis dan pengemasan
Fermentasi “klasik” untuk memproduksi BAOT	Pengadaan bank sel	Perawatan bank sel	Pemasukan sel ke dalam fermentasi	Ekstraksi, separasi, isolasi ^{a)} dan purifikasi ^{a)}	Proses fisis dan pengemasan

Peningkatan Persyaratan CPBAOTB

Penjelasan

a) Khusus berlaku untuk bahan aktif suplemen kesehatan

Pabrik pembuat hendaklah menetapkan dan mendokumentasikan landasan untuk tahap permulaan produksi BAOT. Untuk proses fermentasi, ekstraksi, purifikasi dan lain sebagainya landasan ini hendaklah ditetapkan berdasarkan kasus demi kasus. Tabel 1 adalah panduan untuk tahap di mana lazimnya bahan awal BAOT mulai digunakan dalam proses.

Mulai tahap ini sampai seterusnya CPBAOTB, sesuai yang ditetapkan dalam Aneks ini, hendaklah diterapkan pada tahap pembuatan produk antara dan/atau BAOT. Penerapan CPBAOTB termasuk validasi tahap proses kritis yang ditetapkan berdasarkan dampak terhadap mutu BAOT. Namun, hendaklah dicatat fakta bahwa validasi tahap proses yang dipilih oleh pabrik pembuat tidak selalu terbatas pada tahap kritis.

Panduan dalam dokumen ini lazimnya diterapkan pada langkah yang ditunjukkan dengan warna abu-abu dalam Tabel 1. Hal ini tidak berarti bahwa semua langkah yang ditunjukkan harus dilaksanakan. Kepatuhan penerapan CPBAOTB pada pembuatan BAOT hendaklah meningkat sejalan dengan proses sejak tahap awal pembuatan BAOT sampai tahap akhir, purifikasi dan pengemasan. Proses fisik BAOT, misal granulasi, penyalutan atau manipulasi fisik dari ukuran partikel (misal penghalusan, mikronisasi) hendaklah

dilakukan setidaknya sesuai standar pedoman ini. Pedoman CPBAOTB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAOT yang ditetapkan mulai digunakan.

BAB 2

MANAJEMEN MUTU

PRINSIP

- 2.1 Mutu hendaklah menjadi tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan.
- 2.2 Tiap pabrik pembuat hendaklah mengadakan, mendokumentasikan dan menerapkan sistem yang efektif untuk mengelola mutu yang melibatkan partisipasi aktif manajemen dan personel pembuatan yang tepat.
- 2.3 Sistem untuk mengelola mutu hendaklah mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya serta kegiatan yang dibutuhkan untuk memastikan keyakinan bahwa BAOT akan memenuhi spesifikasi yang dimaksud dalam hal mutu dan kemurnian. Semua kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan.
- 2.4 Hendaklah tersedia suatu unit mutu yang independen dari produksi dan memenuhi tanggung jawab pemastian mutu dan pengawasan mutu. Dalam hal ini unit pemastian mutu dan pengawasan mutu dapat dalam bentuk terpisah atau perorangan atau kelompok, tergantung dari ukuran dan struktur organisasi.
- 2.5 Personel yang berwenang untuk meluluskan produk antara dan BAOT hendaklah ditentukan.
- 2.6 Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.
- 2.7 Tiap penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Penyimpangan kritis hendaklah diselidiki dan diselidiki serta kesimpulannya hendaklah didokumentasikan.
- 2.8 Tidak boleh ada bahan diluluskan atau digunakan sebelum evaluasi lengkap dengan hasil memuaskan oleh unit mutu kecuali terdapat sistem yang tepat yang memungkinkan untuk penggunaan semacam itu (misal pelulusan dalam status karantina seperti yang dijelaskan pada Butir 10.3 dalam Aneks ini atau penggunaan bahan baku atau produk antara sambil menunggu penyelesaian evaluasi).
- 2.9 Hendaklah tersedia prosedur untuk memberitahukan pada waktu yang tepat kepada Manajemen yang bertanggung jawab sehubungan dengan inspeksi oleh Badan POM, defisiensi CPBAOTB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan

dengan mutu, penarikan produk, tindakan oleh Badan POM dan lain-lain).

- 2.10 Untuk mencapai sasaran mutu yang andal harus tersedia sistem mutu yang didesain secara komprehensif dan diimplementasikan dengan benar yang menginkorporasikan CPBAOTB, Pengawasan Mutu, dan MRM.

MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

- 2.11 Manajemen Risiko Mutu adalah proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan dan mengkaji risiko mutu BAOT. Hal ini bisa diterapkan baik secara proaktif maupun retrospektif.
- 2.12 Sistem MRM hendaklah memastikan bahwa:
- a) evaluasi risiko mutu didasarkan pada pengetahuan ilmiah, pengalaman proses dan paling utama dikaitkan dengan perlindungan konsumen melalui komunikasi dengan pengguna BAOT.
 - b) tingkat upaya, formalitas, dan dokumentasi MRM hendaklah setara dengan tingkat risiko.

Contoh proses dan penerapan MRM dapat dilihat antara lain di Aneks 4.

Tanggung Jawab Unit Mutu

- 2.13 Unit mutu hendaklah dilibatkan dalam semua hal yang berkaitan dengan mutu.
- 2.14 Unit mutu hendaklah mengkaji dan menyetujui semua dokumen yang berkaitan dengan mutu.
- 2.15 Tanggung jawab utama unit mutu yang independen tidak boleh didelegasikan. Tanggung jawab tersebut hendaklah dijelaskan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak terbatas pada:
- a) pelulusan atau penolakan BAOT.
Pelulusan atau penolakan produk antara untuk penggunaan di luar pengawasan perusahaan pembuat;
 - b) pengadaan suatu sistem untuk pelulusan atau penolakan bahan baku, produk antara, bahan pengemas dan label;
 - c) pengkajian catatan bets produksi dan catatan laboratorium pengawasan mutu yang telah selesai terutama pada tahap proses kritis sebelum pelulusan BAOT untuk distribusi;
 - d) pemastian bahwa penyimpangan kritis diselidiki dan diselesaikan;
 - e) persetujuan semua spesifikasi dan prosedur produksi induk;
 - f) persetujuan semua prosedur yang berdampak terhadap mutu produk antara atau BAOT;
 - g) pemastian audit internal (inspeksi diri) dilakukan;

- h) persetujuan pabrik pembuat produk antara dan BAOT berdasarkan kontrak;
- i) persetujuan perubahan yang berpotensi memengaruhi mutu produk antara atau BAOT;
- j) pengkajian dan persetujuan protokol dan laporan validasi;
- k) pemastian bahwa keluhan yang berkaitan dengan mutu diselidiki dan diselesaikan;
- l) pemastian bahwa sistem yang efektif digunakan untuk perawatan dan kalibrasi peralatan kritis;
- m) pemastian bahwa bahan diuji dengan tepat dan hasil uji dilaporkan;
- n) pemastian ketersediaan data stabilitas yang sesuai untuk mendukung pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa dan kondisi penyimpanan BAOT dan/atau produk antara; dan
- o) pengkajian mutu produk (seperti yang didefinisikan pada Butir 2.19 – 2.20) dalam Aneks ini.

Tanggung Jawab Unit Produksi

- 2.16 Tanggung jawab Unit Produksi hendaklah diuraikan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak terbatas pada:
- a) penyiapan, pengkajian, pengesahan dan pendistribusian instruksi (catatan bets) untuk produksi produk antara atau BAOT sesuai prosedur tertulis;
 - b) produksi BAOT dan, bila perlu, produk antara sesuai instruksi (catatan bets) yang telah disetujui sebelumnya;
 - c) pengkajian semua catatan bets produksi dan pemastian bahwa catatan tersebut telah lengkap dan ditandatangani;
 - d) pemastian bahwa semua penyimpangan produksi dilaporkan dan dievaluasi serta penyimpangan kritis diselidiki dan kesimpulan dicatat;
 - e) pemastian bahwa fasilitas produksi telah bersih dan bila perlu didisinfeksi;
 - f) pemastian bahwa kalibrasi yang dibutuhkan dilaksanakan dan catatannya disimpan;
 - g) pemastian bahwa bangunan-fasilitas serta peralatan dirawat dan catatan disimpan;
 - h) pemastian bahwa protokol dan laporan validasi dikaji dan disetujui;
 - i) pemastian usul perubahan produk, proses atau peralatan; dan
 - j) pemastian bahwa fasilitas dan peralatan baru dan, bila perlu, peralatan hasil modifikasi telah dikualifikasi.

Audit Internal (Inspeksi Diri)

- 2.17 Dalam rangka memverifikasi pemenuhan terhadap persyaratan CPBAOTB hendaklah dilakukan audit internal secara berkala sesuai jadwal yang telah disetujui.

- 2.18 Temuan audit dan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan serta disampaikan kepada Manajemen Puncak perusahaan untuk menjadi perhatiannya. Tindakan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

Pengkajian Mutu Produk

- 2.19 Pengkajian mutu BAOT secara berkala hendaklah dilaksanakan dengan tujuan untuk memverifikasi konsistensi proses. Pengkajian ini hendaklah dilaksanakan sekali dalam setahun dan didokumentasikan serta hendaklah mencakup paling sedikit:
- a) pengkajian hasil pengawasan-selama-proses yang kritis;
 - b) pengkajian semua bets yang gagal memenuhi spesifikasi yang ditetapkan;
 - c) pengkajian semua penyimpangan kritis atau ketidaksesuaian dan penyelidikan terkait;
 - d) pengkajian tiap perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
 - e) pengkajian hasil program pemantauan stabilitas;
 - f) pengkajian produk kembalian, keluhan dan penarikan produk terkait mutu; dan
 - g) pengkajian apakah tindakan perbaikan telah memadai.
- 2.20 Hasil pengkajian tersebut hendaklah dievaluasi dan dibuat penilaian apakah tindakan perbaikan atau validasi ulang perlu dilakukan. Alasan untuk tindakan perbaikan tersebut hendaklah didokumentasikan. Tindakan perbaikan yang disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

BAB 3 PERSONEL

KUALIFIKASI PERSONEL

- 3.1 Hendaklah tersedia personel dalam jumlah yang cukup, terqualifikasi dengan pendidikan, pelatihan dan/atau pengalaman yang sesuai untuk melakukan dan mengawasi pembuatan produk antara dan BAOT.
- 3.2 Tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAOT hendaklah ditetapkan secara tertulis.
- 3.3 Pelatihan hendaklah dilakukan secara berkala oleh personel yang terqualifikasi dan hendaklah meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBAOTB yang berkaitan dengan fungsi karyawan tersebut. Catatan pelatihan hendaklah disimpan. Pelatihan hendaklah dinilai secara berkala.

HIGIENE PERORANGAN

- 3.4 Personel hendaklah menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.
- 3.5 Personel hendaklah mengenakan pakaian bersih yang sesuai untuk kegiatan pembuatan di mana mereka terlibat dan bila perlu, pakaian ini hendaklah diganti. Pakaian pelindung tambahan, seperti penutup kepala, wajah, tangan dan lengan hendaklah dikenakan jika diperlukan, untuk melindungi produk antara dan BAOT terhadap kontaminasi.
- 3.6 Personel hendaklah menghindari kontak langsung dengan produk antara atau BAOT.
- 3.7 Merokok, makan, minum, mengunyah dan menyimpan makanan hendaklah dibatasi di area tertentu yang telah ditetapkan yang terpisah dari area pembuatan.
- 3.8 Personel yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan tubuh tidak boleh melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAOT. Tiap personel yang kapanpun terlihat memiliki tanda-tanda sakit atau luka terbuka (baik melalui pemeriksaan medis maupun pengamatan supervisor) tidak boleh dilibatkan dalam kegiatan di mana kondisinya dapat merugikan mutu BAOT sampai kondisinya pulih atau personel medis yang terqualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personel tersebut tidak akan membahayakan keamanan atau mutu BAOT.

KONSULTAN

- 3.9 Konsultan yang memberikan konsultasi untuk pembuatan dan pengawasan produk antara atau BAOT hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman atau kombinasi dari yang disebut di atas untuk memberikan konsultasi di bidang mereka ditugaskan.
- 3.10 Catatan mengenai nama, alamat, kualifikasi dan jenis pelayanan yang disediakan oleh konsultan tersebut hendaklah disimpan.

BAB 4 BANGUNAN DAN FASILITAS

DESAIN DAN KONSTRUKSI

- 4.1 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAOT hendaklah berlokasi, didesain dan dikonstruksi untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan agar sesuai dengan tipe dan tahap pembuatan. Fasilitas hendaklah juga didesain untuk meminimalisasi potensi kontaminasi. Jika spesifikasi mikrobiologis telah ditetapkan untuk produk antara atau BAOT, fasilitas hendaklah juga didesain untuk membatasi paparan terhadap kontaminan mikrobiologis yang tidak diharapkan sebagaimana seharusnya.
- 4.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah memiliki ruang yang cukup untuk penempatan peralatan dan bahan secara teratur untuk mencegah kecampurbauran dan kontaminasi.
- 4.3 Apabila peralatan tersebut memberikan proteksi yang cukup terhadap bahan (contoh sistem tertutup atau terkungkung/*contained*), peralatan tersebut dapat ditempatkan di luar bangunan.
- 4.4 Alur bahan dan personel di dalam bangunan atau fasilitas hendaklah didesain untuk mencegah kecampurbauran atau kontaminasi.
- 4.5 Hendaklah ada area yang ditetapkan atau sistem pengendalian lain untuk kegiatan berikut:
 - a) penerimaan, identifikasi, pengambilan sampel dan karantina bahan yang datang, penundaan pelulusan atau penolakan;
 - b) karantina sebelum pelulusan atau penolakan produk antara atau BAOT;
 - c) pengambilan sampel produk antara dan BAOT;
 - d) penyimpanan bahan yang ditolak sebelum disposisi lebih lanjut (misal: pengembalian, pengolahan ulang atau pemusnahan);
 - e) penyimpanan bahan yang diluluskan;
 - f) kegiatan produksi;
 - g) kegiatan pengemasan dan pemberian label; dan
 - h) kegiatan laboratorium.
- 4.6 Fasilitas toilet dan wastafel yang cukup jumlahnya hendaklah disediakan untuk personel. Fasilitas wastafel tersebut hendaklah dilengkapi dengan air panas dan air dingin sesuai dengan kebutuhan, sabun atau deterjen, udara pengering atau tisu sekali pakai. Fasilitas wastafel dan toilet hendaklah terpisah dari area pembuatan tetapi mudah dicapai. Fasilitas yang cukup jumlahnya untuk mandi dan/atau ganti baju hendaklah disediakan, bila diperlukan.
- 4.7 Area/kegiatan laboratorium lazimnya hendaklah dipisahkan dari area produksi. Beberapa area laboratorium, khususnya yang digunakan untuk pengawasan-selama-proses dapat ditempatkan di area produksi,

dengan pertimbangan bahwa kegiatan proses produksi tidak berdampak merugikan terhadap akurasi pengukuran laboratorium dan demikian juga laboratorium serta kegiatannya tidak berdampak merugikan terhadap proses produksi atau produk antara atau BAOT.

SARANA PENUNJANG

- 4.8 Semua sarana penunjang yang dapat memengaruhi mutu produk (misal uap panas, gas, udara bertekanan dan sistem tata udara) hendaklah dikualifikasi dan dipantau sebagaimana seharusnya dan hendaklah diambil tindakan bila batas dilampaui. Gambar teknik sistem penunjang hendaklah tersedia.
- 4.9 Sistem ventilasi, filtrasi dan pembuangan udara yang memadai hendaklah tersedia, di mana diperlukan. Sistem tersebut hendaklah didesain dan dikonstruksi untuk meminimalisasi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang serta hendaklah mencakup peralatan untuk pengendalian tekanan udara, mikroorganisme (bila diperlukan), debu, kelembaban dan suhu, sebagaimana seharusnya sesuai tahap pembuatan. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada area di mana BAOT terpapar ke lingkungan.
- 4.10 Jika udara diresirkulasi ke area produksi, hendaklah diambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 4.11 Pemipaan yang dipasang secara permanen hendaklah diidentifikasi dengan benar. Hal ini dapat dicapai dengan mengidentifikasi masing-masing jalur, dokumentasi, sistem kendali komputer atau dengan alternatif lain. Pemipaan hendaklah ditempatkan untuk menghindari risiko kontaminasi produk antara atau BAOT.
- 4.12 Drainase hendaklah memiliki ukuran yang memadai dan hendaklah dilengkapi dengan *air break* atau alat yang sesuai untuk mencegah aliran balik, sebagaimana seharusnya.

AIR

- 4.13 Air yang digunakan untuk proses pembuatan BAOT hendaklah ditunjukkan kesesuaiannya dengan tujuan penggunaannya.
- 4.14 Kecuali ada justifikasi lain, air untuk proses hendaklah minimal memenuhi persyaratan *World Health Organization (WHO)* untuk mutu air minum.
- 4.15 Apabila air minum tidak memenuhi persyaratan untuk menjamin mutu BAOT dan dibutuhkan spesifikasi mutu air secara kimiawi dan/atau mikrobiologi yang lebih ketat, hendaklah ditetapkan spesifikasi yang

sesuai untuk sifat fisika/kimiawi, angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan.

- 4.16 Apabila air yang digunakan pada proses, diolah oleh pabrik pembuat untuk mencapai mutu yang ditetapkan, proses pengolahan hendaklah divalidasi dan dipantau dengan batas bertindak yang tepat.

CONTAINMENT

- 4.17 Area produksi yang didedikasikan, yang dapat mencakup fasilitas, unit pengendali udara dan/atau peralatan proses, hendaklah digunakan untuk produksi bahan dengan sensitivitas tinggi.
- 4.18 Tindakan yang tepat hendaklah ditetapkan dan diterapkan untuk mencegah kontaminasi silang dari personel, bahan dan lain-lain yang berpindah dari satu area yang didedikasikan ke area lain.
- 4.19 Semua kegiatan produksi (termasuk penimbangan, penggilingan atau pengemasan) bahan sangat toksik, misal herbisida dan pestisida, tidak boleh menggunakan bangunan dan/atau peralatan untuk memproduksi BAOT. Penanganan dan penyimpanan bahan sangat toksik tersebut hendaklah terpisah dari BAOT.

PENCAHAYAAN

- 4.20 Pencahayaan yang cukup hendaklah tersedia di semua area untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan yang benar.

PENANGANAN LIMBAH

- 4.21 Limbah cair, limbah padat dan limbah lain (misal: produk sampingan padat, cair atau gas hasil pembuatan) di dalam dan dari bangunan serta area sekitar hendaklah dibuang secara aman, tepat waktu dan bersih. Wadah dan/atau pipa untuk limbah hendaklah diidentifikasi secara jelas.

SANITASI DAN PERAWATAN

- 4.22 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAOT hendaklah dirawat dan diperbaiki dengan cara yang sesuai serta dijaga dalam kondisi bersih.
- 4.23 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan yang mencakup tanggung jawab sanitasi dan menjelaskan jadwal, metode, peralatan pembersihan serta bahan pembersih yang digunakan untuk pembersihan gedung dan fasilitas.

- 4.24 Jika diperlukan prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk penggunaan bahan rodentisida, insektisida, fungisida, fumigasi, pembersih dan sanitasi yang sesuai untuk mencegah kontaminasi terhadap alat, bahan baku, bahan pengemas/label, produk antara dan BAOT.

BAB 5

PERALATAN PROSES

DESAIN DAN KONSTRUKSI

- 5.1 Peralatan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAOT hendaklah memiliki desain yang sesuai dan ukuran yang memadai serta diletakkan sesuai dengan tujuan penggunaan, pembersihan, sanitasi (jika diperlukan) dan perawatan.
- 5.2 Peralatan hendaklah dikonstruksi sedemikian rupa sehingga permukaan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau BAOT tidak mengubah mutu produk antara dan BAOT sehingga gagal memenuhi spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.
- 5.3 Peralatan produksi hendaklah hanya digunakan dalam rentang operasional yang telah terqualifikasi.
- 5.4 Peralatan utama (misal: tangki pencampur, tangki penyimpanan) dan jalur proses yang terpasang permanen yang digunakan selama produksi produk antara atau BAOT hendaklah diidentifikasi dengan tepat.
- 5.5 Semua bahan yang berhubungan dengan pengoperasian peralatan, seperti pelumas, cairan pemanas atau pendingin, tidak boleh bersentuhan langsung dengan produk antara atau BAOT yang dapat mengubah mutu sehingga gagal memenuhi spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan. Semua penyimpangan dari hal tersebut hendaklah dievaluasi untuk memastikan bahwa tidak ada dampak merugikan berkaitan dengan kesesuaian dari tujuan penggunaan bahan. Pelumas dan oli yang digunakan hendaklah berkualitas *food grade*.
- 5.6 Jika diperlukan hendaklah digunakan peralatan dengan sistem tertutup atau terkungkung/*contained*. Jika digunakan peralatan terbuka atau bila peralatan dibuka, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 5.7 Hendaklah tersedia gambar teknik termutakhir untuk peralatan dan instalasi kritis (misal: sistem instrumentasi dan penunjang).

PERAWATAN DAN PEMBERSIHAN PERALATAN

- 5.8 Jadwal dan prosedur (termasuk penunjukan penanggung jawab) hendaklah ditetapkan untuk program perawatan peralatan.
- 5.9 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan peralatan dan pelulusan untuk penggunaannya dalam proses pembuatan produk

antara dan BAOT. Prosedur pembersihan hendaklah rinci agar operator mampu membersihkan tiap jenis peralatan secara efektif dan reproduibel. Prosedur ini hendaklah mencakup:

- a) penunjukan penanggung jawab untuk pembersihan peralatan;
- b) jadwal pembersihan, jika diperlukan, termasuk jadwal sanitasi;
- c) deskripsi lengkap metode dan bahan, termasuk pengenceran bahan pembersih yang digunakan untuk membersihkan peralatan;
- d) jika memungkinkan, instruksi untuk membongkar dan merakit kembali tiap komponen peralatan untuk memastikan pembersihan yang benar;
- e) instruksi untuk memindahkan atau menghilangkan identifikasi bets sebelumnya;
- f) instruksi untuk melindungi peralatan bersih dari kontaminasi sebelum digunakan;
- g) inspeksi kebersihan pada peralatan segera sebelum digunakan, jika dapat diterapkan; dan
- h) penetapan waktu maksimal antara proses selesai dan pembersihan peralatan, jika sesuai.

- 5.10 Peralatan dan perkakas kerja (*utensil*) hendaklah bersih, disimpan dan, di mana perlu, disanitasi untuk mencegah kontaminasi atau suatu bahan terbawa (dari proses sebelumnya) yang dapat mengubah mutu produk antara atau BAOT di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.
- 5.11 Apabila peralatan ditujukan untuk produksi yang berkesinambungan atau produksi kampanye (*campaign production*) dari bets yang berurutan dari produk antara atau BAOT yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan pada interval yang sesuai untuk menghindarkan pembentukan atau kontaminan terbawa dari proses sebelumnya (misal: residu proses, mikroorganisme pada tingkat yang tidak diinginkan).
- 5.12 Peralatan yang tidak didedikasikan untuk satu produk hendaklah dibersihkan setelah produksi bahan yang berbeda untuk menghindarkan kontaminasi silang.
- 5.13 Kriteria keberterimaan untuk residu dan pemilihan prosedur pembersihan dan bahan pembersih hendaklah ditetapkan dan dijustifikasi.
- 5.14 Peralatan hendaklah diidentifikasi sesuai dengan bahan/produk sebelumnya dan status kebersihannya dengan cara yang sesuai.

KALIBRASI

- 5.15 Peralatan untuk pengendalian, penimbangan, pengukuran, pemantauan dan pengujian yang kritis untuk memastikan mutu produk antara atau BAOT hendaklah dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan jadwal yang ditetapkan.
- 5.16 Kalibrasi peralatan hendaklah dilakukan dengan menggunakan standar yang dapat ditelusur terhadap standar yang tersertifikasi, jika ada.
- 5.17 Catatan kalibrasi tersebut hendaklah disimpan.
- 5.18 Status kalibrasi termutakhir untuk peralatan kritis hendaklah diketahui dan dapat diverifikasi.
- 5.19 Instrumen yang tidak memenuhi kriteria kalibrasi tidak boleh digunakan.
- 5.20 Penyimpangan standar kalibrasi yang telah disetujui untuk instrumen kritis hendaklah diselidiki untuk menentukan apakah hal tersebut dapat berdampak pada mutu produk antara atau BAOT yang dibuat menggunakan alat tersebut sejak kalibrasi terakhir.

SISTEM KOMPUTERISASI

- 5.21 Sistem komputerisasi yang berkaitan dengan CPBAOTB hendaklah divalidasi. Detail dan cakupan validasi tergantung dari keragaman, kompleksitas dan kekritisannya aplikasi komputerisasi.
- 5.22 Kualifikasi instalasi dan kualifikasi operasional yang benar hendaklah menunjukkan kesesuaian perangkat keras dan perangkat lunak komputer sesuai peruntukannya.
- 5.23 Perangkat lunak yang tersedia secara komersial yang telah dikualifikasi tidak memerlukan tingkat pengujian yang sama. Jika sistem yang ada belum divalidasi pada saat instalasi, validasi retrospektif dapat dilakukan apabila tersedia dokumentasi yang sesuai.
- 5.24 Sistem komputerisasi hendaklah memiliki fungsi pengendalian yang memadai untuk mencegah akses yang tidak diotorisasi atau perubahan terhadap data. Hendaklah ada fungsi kendali untuk mencegah penghilangan data (misal sistem dimatikan dan data tidak terekam). Hendaklah tersedia catatan dari tiap perubahan data yang dibuat, pemasukan data sebelumnya, siapa yang melakukan perubahan dan bilamana perubahan tersebut dilakukan.
- 5.25 Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk pengoperasian dan perawatan sistem komputerisasi.

- 5.26 Bila data kritis dimasukkan secara manual, hendaklah tersedia pemeriksaan tambahan terhadap akurasi dari masukan data tersebut. Hal ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau oleh sistem itu sendiri.
- 5.27 Insiden yang berkaitan dengan sistem komputerisasi yang dapat berdampak terhadap mutu produk antara atau BAOT atau kehandalan dari catatan atau hasil pengujian hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 5.28 Perubahan terhadap sistem komputerisasi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur pengendalian perubahan dan hendaklah secara resmi disahkan, didokumentasikan dan diuji. Catatan dari semua perubahan tersebut, termasuk modifikasi dan pengembangan yang dibuat terhadap perangkat keras, perangkat lunak dan komponen kritis lain dari sistem hendaklah disimpan. Catatan tersebut hendaklah menunjukkan bahwa sistem dirawat dalam kondisi yang tervalidasi.
- 5.29 Apabila sistem rusak atau gagal yang menyebabkan kehilangan catatan secara permanen, hendaklah tersedia suatu sistem *back-up*. Suatu cara untuk memastikan perlindungan terhadap data hendaklah ditetapkan untuk seluruh sistem komputerisasi.
- 5.30 Data dapat dicatat dengan cara lain sebagai cadangan terhadap sistem komputer.

BAB 6 DOKUMENTASI DAN CATATAN

SPESIFIKASI DAN SISTEM DOKUMENTASI

- 6.1 Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAOT hendaklah disiapkan, dikaji, disetujui dan didistribusikan sesuai dengan prosedur tertulis. Dokumen tersebut dapat dalam bentuk kertas atau elektronis.
- 6.2 Penerbitan, revisi, penggantian dan penarikan seluruh dokumen hendaklah terkendali dengan menyimpan riwayat revisi.
- 6.3 Hendaklah dibuat prosedur penyimpanan untuk seluruh dokumen yang diperlukan (misal: laporan riwayat penyusunan, laporan *scale-up*, laporan transfer teknis, laporan validasi proses, catatan pelatihan, catatan produksi, catatan pengendalian dan catatan distribusi). Lama penyimpanan dokumen tersebut hendaklah ditetapkan.
- 6.4 Semua catatan produksi, pengendalian dan distribusi hendaklah disimpan minimal 1 tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets. Untuk BAOT yang mencantumkan tanggal pengujian ulang (*retest date*) maka catatan di atas hendaklah disimpan minimal 3 tahun setelah seluruh bets didistribusi.
- 6.5 Jika ada yang harus diisi dalam suatu catatan, pengisian tersebut hendaklah dibuat - sehingga tidak bisa dihapus - pada tempat yang disediakan untuk pengisian tersebut segera setelah aktivitas dilakukan dan hendaklah mencantumkan nama personel yang mengisi catatan tersebut. Koreksi terhadap pengisian hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal serta membiarkan data aslinya tetap terbaca.
- 6.6 Selama periode penyimpanan catatan asli atau kopinya hendaklah selalu tersedia di tempat aktivitas tersebut berlangsung. Catatan yang dapat diambil kembali dengan cepat dari lokasi lain secara elektronis atau cara lain diperbolehkan.
- 6.7 Spesifikasi, instruksi, prosedur dan catatan dapat disimpan baik asli maupun dalam bentuk *true copies* seperti fotokopi, *microfilm*, *microfiche* atau reproduksi akurat lain dari catatan asli. Jika teknik reproduksi seperti catatan *microfilm* atau elektronis digunakan, peralatan pengambilan kembali yang sesuai dan alat untuk memproduksi *hardcopy* hendaklah tersedia dalam keadaan siap pakai.
- 6.8 Spesifikasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk bahan awal, produk antara, jika diperlukan, BAOT serta label dan bahan pengemas. Di samping itu, spesifikasi mungkin diperlukan untuk beberapa bahan tertentu lain, seperti alat bantu proses, *gasket* (paking)

atau bahan lain yang digunakan selama produksi produk antara atau BAOT yang secara kritis dapat memengaruhi mutu. Kriteria keberterimaan hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk pengawasan-selama-proses.

- 6.9 Jika tanda tangan elektronis digunakan dalam dokumen, hal tersebut hendaklah diotentikkan dan diamankan.

CATATAN PENGGUNAAN DAN PEMBERSIHAN PERALATAN

- 6.10 Catatan penggunaan, pembersihan, sanitasi dan perawatan peralatan utama hendaklah menunjukkan tanggal, waktu (jika sesuai), produk dan nomor bets tiap bets yang diproses dalam alat tersebut serta personel yang melakukan pembersihan dan perawatan
- 6.11 Jika alat didedikasikan untuk pembuatan satu produk antara atau BAOT, catatan peralatan individu tidak diperlukan bila bets produk antara atau BAOT mengikuti urutan yang dapat ditelusuri. Pada kasus di mana digunakan peralatan yang didedikasikan, catatan pembersihan, perawatan dan penggunaan dapat menjadi bagian dari catatan bets atau dibuat terpisah.

CATATAN BAHAN AWAL, PRODUK ANTARA, LABEL DAN BAHAN PENGEMAS BAOT

- 6.12 Catatan hendaklah disimpan yang meliputi:
- a) nama pabrik pembuat, identitas dan kuantitas tiap pengiriman dari tiap bets bahan awal, produk antara atau label dan bahan pengemas BAOT; nama pemasok, nomor kontrol pemasok, jika diketahui, atau nomor identifikasi lain, penerimaan dan tanggal penerimaan;
 - b) hasil pengujian yang dilakukan dan kesimpulannya;
 - c) catatan penelusuran penggunaan bahan;
 - d) dokumentasi pengujian dan pemeriksaan label dan bahan pengemas BAOT untuk mengonfirmasi kesesuaian dengan spesifikasi yang telah ditetapkan; dan
 - e) keputusan akhir mengenai bahan awal, produk antara atau label dan bahan pengemas BAOT yang ditolak.
- 6.13 Label induk (spesimen yang disetujui) hendaklah disimpan sebagai pembandingan terhadap label yang diterbitkan/digunakan.

PROSEDUR PRODUKSI INDUK (CATATAN PRODUKSI DAN PENGAWASAN INDUK)

- 6.14 Untuk memastikan keseragaman dari bets ke bets, prosedur produksi induk untuk tiap produk antara dan BAOT hendaklah disiapkan, diberi

tanggal dan ditandatangani oleh satu orang dan secara independen diperiksa, diberi tanggal dan ditandatangani oleh orang dari unit mutu.

- 6.15 Prosedur produksi induk hendaklah mencakup:
- a) nama produk antara atau BAOT yang dibuat dan kode referensi untuk mengidentifikasi dokumen, jika berlaku;
 - b) daftar lengkap bahan awal dan produk antara yang ditandai oleh nama atau kode khusus untuk mengidentifikasi karakteristik mutu yang khusus;
 - c) pernyataan akurat mengenai kuantitas atau rasio tiap bahan awal atau produk antara yang digunakan, termasuk satuan ukur. Jika kuantitas tidak tetap, perhitungan untuk tiap ukuran bets atau laju produksi hendaklah dicakup. Variasi jumlah hendaklah disediakan bila dijustifikasi;
 - d) lokasi produksi dan peralatan produksi utama yang digunakan;
 - e) prosedur produksi yang detail, termasuk:
 - 1) urutan yang harus diikuti;
 - 2) rentang parameter proses yang harus digunakan;
 - 3) instruksi pengambilan sampel dan pengawasan-selama-proses disertai dengan kriteria keberterimaan, sebagaimana mestinya
 - 4) batas waktu penyelesaian tiap tahap proses dan/atau keseluruhan proses, sebagaimana mestinya; dan
 - 5) rentang hasil yang diharapkan pada tahap proses atau waktu, yang sesuai;
 - f) bilamana perlu, catatan khusus dan tindakan pencegahan yang harus dipatuhi atau rujukan silang terhadap dua hal di atas; dan
 - g) instruksi penyimpanan produk antara atau BAOT demi memastikan kesesuaian untuk penggunaan, termasuk label dan bahan pengemas serta kondisi penyimpanan khusus dengan batas waktu, jika perlu.

CATATAN BETS PRODUKSI (CATATAN PRODUKSI DAN PENGENDALIAN BETS)

6.16 Catatan bets produksi hendaklah dibuat untuk tiap produk antara dan BAOT yang mencakup informasi lengkap yang berhubungan dengan produksi dan pengendalian tiap bets. Catatan bets produksi hendaklah diperiksa sebelum diterbitkan untuk memastikan bahwa catatan bets produksi tersebut adalah dari versi yang benar dan merupakan reproduksi akurat yang sah dari prosedur produksi induk yang sesuai. Jika catatan bets produksi dihasilkan dari bagian yang terpisah dari dokumen induk maka dokumen tersebut hendaklah mencakup rujukan kepada prosedur produksi induk yang berlaku.

6.17 Catatan ini hendaklah diberi nomor dengan nomor bets atau nomor identifikasi yang unik, diberi tanggal dan ditandatangani pada saat diterbitkan. Pada produksi kampanye, kode produk beserta tanggal dan

waktu dapat menjadi identitas yang unik sampai nomor akhir diberikan.

- 6.18 Dokumentasi penyelesaian tiap tahap yang signifikan pada catatan produksi bets (catatan produksi dan pengendalian bets) hendaklah mencakup:
- a) tanggal dan, jika sesuai, waktu;
 - b) identitas peralatan utama (misal: tangki, alat pengering, alat penggiling dan lain-lain) yang digunakan;
 - c) identifikasi spesifik tiap bets, mencakup berat, ukuran dan nomor bets bahan awal, produk antara atau bahan-bahan yang diproses ulang yang digunakan selama pengolahan;
 - d) hasil nyata yang dicatat untuk parameter proses kritis;
 - e) pengambilan sampel yang dilakukan;
 - f) tanda tangan personel yang melakukan dan personel yang secara langsung mengawasi atau memeriksa tiap tahap kritis selama kegiatan;
 - g) hasil pengujian selama-proses dan laboratorium;
 - h) hasil nyata pada tahap atau waktu yang sesuai;
 - i) deskripsi pengemasan dan label untuk produk antara atau BAOT;
 - j) spesimen label BAOT atau produk antara jika dibuat untuk tujuan komersial;
 - k) penyimpangan yang dicatat, hasil evaluasi, investigasi (bila perlu) atau acuan terhadap investigasi tersebut jika disimpan terpisah; dan
 - l) hasil pengujian untuk pelulusan.
- 6.19 Prosedur tertulis hendaklah disusun dan diikuti untuk melakukan investigasi penyimpangan yang kritis atau kegagalan suatu bets produk antara atau BAOT untuk memenuhi spesifikasi. Investigasi hendaklah diperluas terhadap bets lain yang mungkin terdampak oleh kegagalan atau penyimpangan tersebut.

CATATAN PENGENDALIAN LABORATORIUM

- 6.20 Catatan Pengendalian Laboratorium hendaklah mencakup data lengkap yang diperoleh dari seluruh pengujian yang dilakukan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi dan standar yang ditetapkan, termasuk pengujian dan penetapan kadar sebagai berikut:
- a) deskripsi sampel yang diterima untuk pengujian, termasuk nama bahan awal atau sumber, nomor bets atau kode lain yang membedakan, tanggal pengambilan sampel dan, jika sesuai, jumlah dan tanggal sampel diterima untuk diuji;
 - b) pernyataan dari atau rujukan kepada tiap metode pengujian yang digunakan;
 - c) pernyataan berat atau ukuran sampel yang digunakan untuk tiap pengujian sebagaimana disebutkan pada metode; data atau rujukan

silang terhadap penyiapan dan pengujian baku pembanding, reagen dan larutan baku;

- d) catatan lengkap seluruh data mentah yang dihasilkan dari tiap pengujian, termasuk grafik, *chart* dan spektrum dari instrumentasi laboratorium yang diidentifikasi dengan benar untuk menunjukkan bahan spesifik dan bets yang diuji;
- e) catatan seluruh perhitungan yang dilakukan sehubungan dengan pengujian, termasuk, sebagai contoh, satuan ukur, faktor konversi dan faktor kesetaraan;
- f) pernyataan hasil pengujian dan perbandingannya terhadap kriteria keberterimaan yang ditetapkan;
- g) tanda tangan personel yang melakukan tiap pengujian dan tanggal pengujian dilakukan; dan
- h) tanggal dan tanda tangan orang kedua yang menunjukkan bahwa catatan asli telah dikaji terhadap akurasi, kelengkapan dan pemenuhan terhadap standar yang ditetapkan.

6.21 Catatan lengkap hendaklah disimpan untuk:

- a) modifikasi terhadap metode analisis yang ditetapkan;
- b) kalibrasi periodik dari instrumen laboratorium, peralatan, alat ukur dan alat pencatat;
- c) seluruh pengujian stabilitas yang dilakukan terhadap BAOT; dan
- d) investigasi terhadap HULS.

PENGAJIAN CATATAN BETS PRODUKSI

6.22 Prosedur tertulis untuk pengkajian dan persetujuan catatan produksi bets dan Catatan Pengendalian Laboratorium, mencakup pengemasan dan pelabelan, hendaklah dibuat dan dipatuhi, untuk menentukan pemenuhan produk antara atau BAOT dengan spesifikasi yang ditetapkan sebelum suatu bets diluluskan atau didistribusikan.

6.23 Catatan produksi bets dan catatan pengendalian laboratorium dari tahap proses kritis hendaklah dikaji dan disetujui oleh Unit Mutu sebelum suatu bets BAOT diluluskan atau didistribusikan. Catatan produksi dan catatan pengendalian laboratorium dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personel produksi yang terqualifikasi atau unit lain mengikuti prosedur yang disetujui oleh unit mutu.

6.24 Seluruh laporan penyimpangan, investigasi dan HULS hendaklah dikaji sebagai bagian dari pengkajian catatan bets sebelum bets diluluskan.

6.25 Unit Mutu dapat mendelegasikan tanggung jawab dan otoritasnya kepada Unit Produksi untuk pelulusan produk antara, kecuali untuk produk antara yang akan dikirim di luar pengendalian pabrik pembuat.

BAB 7

PENGELOLAAN BAHAN

PENGENDALIAN SECARA UMUM

- 7.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, penyimpanan, penanganan, pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan atau penolakan bahan awal.
- 7.2 Pabrik pembuat produk antara dan/atau BAOT hendaklah memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan awal kritis.
- 7.3 Bahan hendaklah dibeli, berdasarkan spesifikasi yang disetujui, dari satu atau lebih pemasok yang disetujui oleh Unit Mutu.
- 7.4 Jika pemasok dari suatu bahan yang kritis bukan pabrik pembuat bahan tersebut, nama dan alamat pabrik pembuat hendaklah diketahui oleh pabrik pembuat produk antara dan/atau BAOT.
- 7.5 Perubahan sumber pasokan bahan awal yang kritis hendaklah diperlakukan menurut Bab 13 Pengendalian Perubahan dalam Aneks ini.

PENERIMAAN DAN KARANTINA

- 7.6 Pada saat kedatangan dan sebelum diterima bahan awal, tiap wadah atau kelompok wadah bahan awal hendaklah diperiksa secara visual terhadap pelabelan yang benar (termasuk korelasi antara nama yang digunakan oleh pemasok dengan nama *in-house*, jika hal ini berbeda), kerusakan wadah, segel yang putus dan bukti kerusakan atau kontaminasi. Bahan awal hendaklah dikarantina sampai bahan awal tersebut diambil sampelnya, diuji dengan cara yang sesuai dan diluluskan untuk digunakan.
- 7.7 Sebelum bahan awal yang datang dicampur dengan stok yang ada (misal: pelarut atau stok di dalam *silo*), bahan tersebut hendaklah diidentifikasi dengan benar, diuji jika perlu dan diluluskan. Prosedur hendaklah tersedia untuk mencegah kesalahan masuk bahan awal yang datang ke dalam stok yang ada.
- 7.8 Jika bahan awal dikirim dalam jumlah besar dan dilakukan dengan tangki yang tidak terdedikasi untuk satu bahan awal, hendaklah ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangki. Cara untuk memberikan jaminan ini dapat mencakup satu atau lebih hal sebagai berikut:
 - a) sertifikat pembersihan;
 - b) pengujian untuk impuritas sesepora (*trace impurities*); dan

c) audit terhadap pemasok.

- 7.9 Wadah penyimpanan besar dan *manifold* pendamping serta lajur pengisian dan pengeluarannya hendaklah diidentifikasi semestinya.
- 7.10 Tiap wadah atau bets dari bahan awal hendaklah ditandai dan diidentifikasi dengan suatu nomor kode, nomor bets atau nomor penerimaan yang berbeda. Nomor ini hendaklah digunakan untuk mencatat disposisi tiap bets. Hendaklah ada suatu sistem untuk mengidentifikasi status dari tiap bets.

PENGAMBILAN SAMPEL DAN PENGUJIAN BAHAN PRODUKSI YANG MASUK

- 7.11 Hendaklah dilakukan sedikitnya satu pengujian untuk membuktikan identitas tiap bets bahan, kecuali bahan yang diuraikan pada Butir 7.13 dalam Aneks ini, Sertifikat Analisis dari pemasok dapat digunakan sebagai pengganti pelaksanaan pengujian yang lain, dengan ketentuan bahwa pabrik pembuat memiliki suatu sistem untuk mengevaluasi pemasok.
- 7.12 Persetujuan pemasok hendaklah mencakup evaluasi yang memberikan bukti yang cukup [misal: riwayat mutu masa lalu (*past quality history*)] bahwa pabrik pembuat dapat secara konsisten menyediakan bahan yang memenuhi spesifikasi. Analisis lengkap hendaklah dilakukan terhadap minimal tiga bets sebelum mengurangi pengujian *in-house*. Akan tetapi, minimal, hendaklah dilakukan analisis lengkap pada interval yang sesuai dan dibandingkan dengan sertifikat analisis. Keandalan dari sertifikat analisis hendaklah diperiksa dalam rentang waktu teratur.
- 7.13 Alat bantu proses, bahan baku berbahaya atau sangat beracun, bahan khusus lain atau bahan yang ditransfer ke unit lain yang berada dalam kendali perusahaan tidak perlu diuji apabila diperoleh Sertifikat Analisis dari pabrik pembuat, yang menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Pemeriksaan visual terhadap wadah, label dan catatan nomor bets hendaklah memudahkan penetapan identitas bahan tersebut. Pengabaian pengujian-di-tempat (terhadap) bahan tersebut hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan.
- 7.14 Sampel hendaklah mewakili bets bahan awal dari mana bahan awal tersebut diambil. Metode pengambilan sampel hendaklah menetapkan jumlah wadah dan bagian mana dari wadah yang diambil untuk sampel, serta jumlah bahan yang diambil untuk sampel dari tiap wadah. Jumlah wadah untuk sampel dan ukuran sampel hendaklah berdasarkan pola pengambilan sampel dengan mempertimbangkan kekritisian bahan, variabilitas bahan, riwayat mutu pemasok dan jumlah yang dibutuhkan untuk analisis.

- 7.15 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan di lokasi yang ditentukan dan berdasarkan prosedur yang dirancang untuk mencegah kontaminasi bahan awal yang diambil untuk sampel dan kontaminasi bahan awal lain.
- 7.16 Wadah dari mana sampel diambil hendaklah dibuka secara hati-hati dan segera ditutup kembali. Wadah tersebut hendaklah ditandai untuk menunjukkan bahwa sampel telah diambil.

PENYIMPANAN

- 7.17 Bahan hendaklah ditangani dan disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 7.18 Bahan yang disimpan dalam *fiber drum*, kantong atau kotak hendaklah tidak diletakkan langsung di lantai dan, apabila perlu, diberikan ruang untuk memudahkan pembersihan dan pemeriksaan.
- 7.19 Bahan hendaklah disimpan pada kondisi dan waktu yang tidak mengakibatkan dampak merugikan terhadap mutu, serta dikendalikan sehingga stok yang paling lama digunakan lebih dulu.
- 7.20 Bahan tertentu dalam wadah yang sesuai dapat disimpan di luar bangunan, asalkan label identitas tetap terbaca dan wadah dibersihkan semestinya sebelum dibuka dan digunakan.
- 7.21 Bahan yang ditolak hendaklah diidentifikasi dan dikendalikan dengan suatu sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaan yang tidak diperbolehkan dalam pembuatan.

REEVALUASI

- 7.22 Bahan awal hendaklah direevaluasi sebagaimana mestinya untuk menentukan kesesuaian penggunaan (misal: setelah penyimpanan yang lama atau pemaparan terhadap panas atau kelembaban).

BAB 8

PRODUKSI DAN PENGAWASAN-SELAMA-PROSES

KEGIATAN PRODUKSI

- 8.1 Bahan awal untuk pembuatan produk antara dan BAOT hendaklah ditimbang atau diukur dengan kondisi yang sesuai yang tidak memengaruhi kesesuaiannya dalam penggunaannya. Alat timbang dan ukur hendaklah memiliki ketelitian yang sesuai untuk penggunaan yang diharapkan.
- 8.2 Jika suatu bahan awal dibagi untuk penggunaan lanjut pada kegiatan produksi, wadah penampung bahan tersebut hendaklah sesuai dan diidentifikasi agar informasi berikut tersedia:
 - a) nama bahan dan/atau kode barang;
 - b) nomor penerimaan atau nomor kendali;
 - c) berat atau ukuran bahan di wadah baru; dan
 - d) tanggal reevaluasi atau uji ulang jika ada.
- 8.3 Kegiatan penimbangan, pengukuran atau pembagian yang kritis hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengawasan yang setara. Sebelum penggunaan, personel produksi hendaklah memverifikasi bahwa bahan tersebut sudah ditetapkan di catatan bets untuk produk antara atau BAOT yang dimaksud.
- 8.4 Kegiatan kritis lain hendaklah disaksikan oleh personel kedua atau dilakukan dengan pengendalian yang setara.
- 8.5 Hasil nyata hendaklah dibandingkan dengan hasil yang diharapkan pada tahap tertentu dalam proses produksi. Hasil yang diharapkan dengan rentang yang sesuai hendaklah ditetapkan berdasarkan data-data dari skala laboratorium, skala pilot atau pembuatan sebelumnya. Penyimpangan hasil yang berhubungan dengan langkah proses kritis hendaklah diinvestigasi untuk menentukan dampak atau yang berpotensi menimbulkan dampak pada mutu yang dihasilkan dari bets yang terdampak.
- 8.6 Tiap penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Tiap penyimpangan kritis hendaklah diinvestigasi.
- 8.7 Status proses peralatan unit utama hendaklah ditandai baik pada unit individu peralatan maupun dengan dokumentasi yang sesuai, sistem pengendalian terkomputerisasi atau cara alternatif lain.
- 8.8 Bahan yang akan diproses ulang atau dikerjakan ulang hendaklah diawasi secara memadai untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi.

BATAS WAKTU

- 8.9 Jika batas waktu telah ditetapkan pada Prosedur Produksi Induk (lihat Butir 6.15 dalam Aneks ini), batas waktu ini hendaklah dipenuhi untuk memastikan mutu produk antara dan BAOT. Penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dievaluasi. Batas waktu mungkin tidak sesuai bila pengolahan mengacu pada suatu sasaran nilai (misal: pengaturan pH, pengeringan untuk mencapai spesifikasi yang telah ditentukan sebelumnya) karena penyelesaian langkah pengolahan ditentukan oleh pengambilan sampel dan pengujian selama-proses.
- 8.10 Produk antara yang digunakan untuk pengolahan lebih lanjut hendaklah disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

PENGAMBILAN SAMPEL-SELAMA-PROSES DAN PENGAWASAN-SELAMA-PROSES

- 8.11 Prosedur tertulis hendaklah disiapkan untuk memantau progres dan pengawasan pada kinerja langkah proses yang menyebabkan variabilitas mutu karakteristik produk antara dan BAOT. Pengawasan-selama-proses dan kriteria keberterimaannya hendaklah ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.
- 8.12 Kriteria keberterimaan dan tipe serta rentang pengujian dapat tergantung pada:
- a) sifat produk antara atau BAOT yang dibuat;
 - b) langkah proses yang dilakukan; dan
 - c) tingkat di mana proses menghasilkan variabilitas mutu produk.

Pada tahap pembuatan awal dapat dilakukan pengawasan-selama-proses yang lebih longgar, sedangkan pada tahap proses lanjut hendaklah dilakukan pengendalian yang lebih ketat (misal: tahap ekstraksi dan fraksinasi).

- 8.13 Pengawasan-selama-proses kritis (dan pemantauan proses kritis), termasuk titik dan metode pemeriksaan, hendaklah dinyatakan secara tertulis dan disetujui oleh Unit Mutu.
- 8.14 Pengawasan-selama-proses dapat dilakukan oleh personel Departemen Produksi yang terqualifikasi tanpa persetujuan terlebih dahulu dari Unit Mutu jika masih dalam batas yang telah ditentukan dan disetujui sebelumnya oleh Unit Mutu. Seluruh pengujian dan hasilnya hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari catatan bets.
- 8.15 Prosedur tertulis hendaklah menjelaskan metode pengambilan sampel untuk bahan, produk antara dan BAOT selama-proses. Pola dan

prosedur pengambilan sampel hendaklah didasarkan pada cara pengambilan sampel yang ilmiah.

- 8.16 Pengambilan sampel selama-proses hendaklah dilakukan dengan menggunakan prosedur yang didesain untuk mencegah kontaminasi bahan dan produk antara atau BAOT lain yang diambilnya. Prosedur hendaklah ditetapkan untuk memastikan integritas sampel setelah pengambilan.
- 8.17 Investigasi terhadap HULS lazimnya tidak diperlukan untuk pengujian selama- proses yang bertujuan untuk memantau dan/atau menyesuaikan proses.

PENCAMPURAN (*BLENDING*) BETS PRODUK ANTARA ATAU BAOT

- 8.18 Dalam Aneks ini pencampuran (*blending*) didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau BAOT yang homogen. Pencampuran fraksi-fraksi dari bets tunggal selama-proses (misal mengumpulkan beberapa hasil sentrifugasi dari bets ekstraksi tunggal) atau kombinasi fraksi-fraksi dari beberapa bets untuk pengolahan lebih lanjut dianggap sebagai bagian dari proses produksi dan tidak dianggap sebagai *blending*.
- 8.19 Bets yang hasil ujinya di luar spesifikasi tidak boleh digabungkan dengan bets lain untuk tujuan memenuhi spesifikasi. Sebelum melakukan proses *blending*, tiap bets yang akan disatukan ke dalam gabungan bets hendaklah dibuat dengan menggunakan proses yang telah ditentukan dan masing-masing telah diuji serta dibuktikan memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.
- 8.20 Proses *blending* yang dapat diterima meliputi tetapi tidak terbatas pada:
a) *blending* bets kecil untuk memperbesar ukuran bets; dan
b) *blending* dari *tailings* (yaitu jumlah yang relatif kecil dari bahan hasil proses ekstraksi) dari bets produk antara atau BAOT yang sama untuk membentuk bets tunggal.
- 8.21 Proses *blending* hendaklah dikendalikan dan didokumentasikan secara memadai serta bets hasil *blending* hendaklah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.22 Catatan bets dari proses *blending* hendaklah memungkinkan ketertelusuran kembali ke masing-masing bets yang merupakan bagian dari *blend*.
- 8.23 Bila BAOT memiliki sifat fisik yang kritis (misal: BAOT akan digunakan untuk bentuk sediaan padat oral atau suspensi), proses *blending* hendaklah divalidasi untuk memastikan homogenitas dari kombinasi

bets. Validasi hendaklah meliputi pengujian sifat kritis (misal: distribusi ukuran partikel, densitas ruahan (*bulk density*) dan densitas ketuk (*tap density*) yang mungkin dipengaruhi oleh proses *blending*.

- 8.24 Jika *blending* berpengaruh buruk terhadap stabilitas, hendaklah dilakukan uji stabilitas pada bets hasil akhir *blending*.
- 8.25 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang bets hasil *blending* hendaklah didasarkan pada tanggal pembuatan bets *blending* yang tertua.

PENGENDALIAN KONTAMINASI

- 8.26 Bahan tersisa dapat dipindahkan ke dalam bets produk antara atau BAOT berikutnya bila pengendalian memadai. Contoh: mencakup sisa yang menempel pada dinding *micronizer*, lapisan sisa ekstrak yang menempel pada dinding drum *centrifuge* saat pengeluaran, dan pengeluaran ekstrak yang tidak sempurna saat pemindahan ke proses berikutnya. Pemindahan bahan tersebut tidak boleh mengakibatkan kontaminan mikroba terbawa dalam jumlah yang dapat berpengaruh buruk terhadap profil kemurnian BAOT yang telah ditentukan.
- 8.27 Proses produksi hendaklah dilakukan dengan suatu cara yang mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAOT oleh bahan lain.
- 8.28 Tindakan pencegahan untuk menghindarkan kontaminasi hendaklah dilakukan pada saat menangani BAOT setelah purifikasi.

BAB 9

PENGEMASAN DAN PEMBERIAN PENANDAAN BAOT DAN PRODUK ANTARA

UMUM

- 9.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, pengkarantinaan, pengambilan sampel, pemeriksaan dan/atau pengujian dan pelulusan serta penanganan bahan pengemas dan penandaan.
- 9.2 Bahan pengemas dan label hendaklah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Bahan yang tidak sesuai dengan spesifikasi hendaklah ditolak untuk mencegah penggunaannya dalam proses.
- 9.3 Catatan hendaklah dijaga untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas yang mencakup penerimaan, pemeriksaan atau pengujian dan keputusan penerimaan atau penolakan.

BAHAN PENGEMAS

- 9.4 Wadah hendaklah memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAOT yang mungkin terjadi selama transportasi dan penyimpanan yang direkomendasikan.
- 9.5 Wadah hendaklah bersih dan, tergantung dari sifat produk antara atau BAOT, disanitasi untuk memastikan kesesuaian dengan penggunaan yang dimaksud. Wadah ini tidak boleh reaktif, aditif atau absorptif sehingga dapat mengubah mutu produk antara atau BAOT di luar batas yang ditetapkan.
- 9.6 Wadah yang digunakan kembali hendaklah dibersihkan berdasarkan prosedur yang terdokumentasi dan seluruh label sebelumnya hendaklah dilepas atau dihilangkan identitasnya.

PENGELUARAN DAN PENGENDALIAN LABEL

- 9.7 Akses ke dalam area penyimpanan label hendaklah dibatasi pada personel yang diberi wewenang.
- 9.8 Prosedur hendaklah dilaksanakan untuk merekonsiliasi jumlah label yang dikeluarkan, digunakan dan dikembalikan serta untuk mengevaluasi perbedaan yang ditemukan antara jumlah wadah yang diberi label dan jumlah label yang dikeluarkan. Perbedaan tersebut hendaklah diinvestigasi dan hasil investigasi hendaklah disetujui oleh Unit Mutu.

- 9.9 Seluruh kelebihan label yang sudah diberi nomor bets atau pencetakan lain yang berhubungan dengan bets hendaklah dimusnahkan. Label yang dikembalikan hendaklah dijaga dan disimpan sedemikian rupa sehingga mencegah kecampurbauran dan memberikan identifikasi yang sesuai.
- 9.10 Label yang obsolet dan sudah tidak berlaku hendaklah dimusnahkan.
- 9.11 Alat cetak (kodifikasi) yang digunakan untuk memberi kode label pada kegiatan pengemasan hendaklah dikendalikan untuk memastikan bahwa seluruh kodifikasi sesuai dengan yang ditetapkan pada Catatan Pengemasan Bets.
- 9.12 Label terkodifikasi yang dikeluarkan untuk suatu bets hendaklah diperiksa secara teliti terhadap kebenaran identitas dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang tercantum pada Catatan Pengemasan Induk. Hasil dari pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan.
- 9.13 Label terkodifikasi yang representatif hendaklah dilampirkan dalam Catatan Produksi Bets.

KEGIATAN PENGEMASAN DAN PELABELAN

- 9.14 Hendaklah ada prosedur terdokumentasi yang dirancang untuk memastikan bahwa bahan pengemas dan label yang benar yang digunakan.
- 9.15 Kegiatan pelabelan hendaklah dirancang untuk mencegah kecampurbauran. Hendaklah tersedia ruang atau pemisahan fisik bagi kegiatan penanganan produk antara atau BAOT yang berbeda.
- 9.16 Label yang digunakan pada wadah produk antara atau BAOT hendaklah menunjukkan nama atau kode identifikasi, nomor bets produk, dan bila perlu, kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAOT.
- 9.17 Apabila produk antara atau BAOT dimaksudkan untuk dipindahkan di luar pengendalian sistem manajemen bahan pembuat, maka nama dan alamat pembuat, jumlah isi dan kondisi pengangkutan khusus dan berbagai persyaratan legal khusus hendaklah juga dicakup pada label. Tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang produk antara atau BAOT hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis.
- 9.18 Fasilitas pengemasan dan pelabelan hendaklah diperiksa segera sebelum penggunaan untuk memastikan bahwa seluruh bahan yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan berikutnya telah dipindahkan. Pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan pada Catatan Pengemasan Bets, buku log atau sistem dokumentasi lain.

- 9.19 Kemasan dan label produk antara atau BAOT hendaklah diperiksa untuk memastikan kebenaran kemasan dan label bets tersebut. Pemeriksaan ini hendaklah merupakan bagian dari kegiatan pengemasan. Hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets.
- 9.20 Wadah produk antara atau BAOT yang diangkut di luar kendali pembuat hendaklah disegel sedemikian rupa sehingga jika segel rusak atau hilang, penerima akan menyadari bahwa isinya mungkin telah berubah.

BAB 10

PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI

PROSEDUR PENYIMPANAN

- 10.1 Hendaklah tersedia fasilitas penyimpanan untuk seluruh bahan pada kondisi yang sesuai (misal: bila perlu, temperatur dan kelembaban yang terkendali). Catatan mengenai kondisi ini hendaklah disimpan bila kondisi tersebut kritis untuk menjaga karakteristik bahan.
- 10.2 Untuk mencegah penggunaan yang tidak sesuai peruntukannya atau tidak terotorisasi dari bahan-bahan yang dikarantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik kembali, hendaklah tersedia area penyimpanan terpisah untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya, kecuali ada suatu sistem alternatif.

PROSEDUR DISTRIBUSI

- 10.3 Produk antara dan BAOT hendaklah diluluskan untuk distribusi kepada pihak ketiga hanya setelah ada pelulusan Unit Mutu. Produk antara dan BAOT dalam kondisi karantina dapat dipindahkan ke unit lain di bawah pengendalian perusahaan bila diotorisasi oleh Unit Mutu dan jika pengawasan serta dokumentasi yang sesuai tersedia.
- 10.4 Produk antara dan BAOT hendaklah diangkut sedemikian rupa sehingga tidak memberi dampak merugikan terhadap mutu bahan tersebut.
- 10.5 Kondisi khusus transportasi atau penyimpanan untuk produk antara dan BAOT hendaklah dinyatakan pada label.
- 10.6 Pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa penerima kontrak pengangkutan (kontraktor) memahami dan mematuhi kondisi transportasi dan penyimpanan yang sesuai bagi produk antara dan BAOT.
- 10.7 Hendaklah tersedia suatu sistem distribusi tiap betas produk antara dan/atau BAOT yang memungkinkan kesiapan penarikan kembali.

BAB 11

PENGAWASAN MUTU

PENGAWASAN UMUM

- 11.1 Unit Mutu yang independen hendaklah memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk digunakan.
- 11.2 hendaklah tersedia prosedur terdokumentasi yang menguraikan pengambilan sampel, pengujian, pelulusan atau penolakan bahan dan pencatatan serta penyimpanan data laboratorium. Catatan laboratorium hendaklah disimpan sesuai dengan Butir 6.20 – 6.21 dalam Aneks ini.
- 11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian hendaklah dibuat secara ilmiah dan sesuai untuk memastikan bahwa bahan awal, produk antara, BAOT serta bahan pengemas dan label memenuhi standar mutu yang ditetapkan dan/atau kemurnian. Spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian, termasuk perubahannya hendaklah disiapkan oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh Unit Mutu.
- 11.4 Spesifikasi yang sesuai hendaklah ditetapkan untuk BAOT sesuai standar yang diakui dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi hendaklah mencakup pengendalian impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAOT memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikroba, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikroba total dan organisme yang tidak diharapkan hendaklah ditetapkan dan dipenuhi.
- 11.5 Pengawasan mutu hendaklah diikuti dan didokumentasikan pada saat pelaksanaan. Semua penyimpangan terhadap prosedur yang diuraikan di atas hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan.
- 11.6 Tiap HULS yang diperoleh hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan sesuai prosedur. Prosedur ini hendaklah mempersyaratkan analisis data, penilaian apakah ada masalah yang signifikan, alokasi tugas untuk tindakan perbaikan dan kesimpulan. Pengambilan sampel ulang dan/atau pengujian ulang setelah HULS hendaklah dilakukan berdasarkan prosedur terdokumentasi.
- 11.7 Pereaksi dan larutan baku hendaklah disiapkan dan diberi label mengikuti prosedur tertulis. Tanggal "digunakan sebelum" hendaklah ditulis untuk pereaksi analisis dan larutan baku.
- 11.8 Baku pembanding primer hendaklah diperoleh sebagaimana mestinya untuk pembuatan BAOT. Sumber tiap baku pembanding primer hendaklah didokumentasikan. Catatan penyimpanan dan penggunaan

tiap baku pembanding primer yang sesuai dengan rekomendasi pemasok hendaklah dijaga. Baku pembanding primer yang diperoleh dari sumber resmi yang telah diakui lazimnya digunakan tanpa pengujian jika disimpan pada kondisi yang konsisten dengan rekomendasi pembuat.

- 11.9 Jika baku pembanding primer tidak tersedia dari sumber resmi yang telah diakui, suatu "baku primer *in-house*" hendaklah ditetapkan. Pengujian yang sesuai hendaklah dilakukan untuk menetapkan secara penuh identitas dan kemurnian baku pembanding primer. Dokumentasi pengujian yang sesuai hendaklah disimpan.
- 11.10 Baku pembanding sekunder hendaklah disiapkan, diidentifikasi, diuji, diluluskan dan disimpan secara benar. Kesesuaian tiap bets baku pembanding sekunder hendaklah ditentukan sebelum penggunaan pertama dengan membandingkannya terhadap baku pembanding primer. Tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah direkualifikasi secara berkala sesuai protokol tertulis.

PENGUJIAN PRODUK ANTARA DAN BAOT

- 11.11 Pengujian laboratorium tiap bets produk antara dan BAOT yang sesuai hendaklah dilaksanakan untuk menentukan kesesuaiannya dengan spesifikasi.
- 11.12 Hendaklah ditetapkan profil impuritas tiap BAOT yang menggambarkan impuritas yang dapat dan tidak dapat diidentifikasi yang ada pada bets tipikal yang dihasilkan dari proses produksi yang dikendalikan secara spesifik. Profil impuritas hendaklah mencakup identitas atau beberapa ketentuan analisis kualitatif (misal: waktu retensi), rentang tiap impuritas yang diamati dan klasifikasi tiap impuritas yang diidentifikasi (misal: anorganik, organik, pelarut). Profil impuritas lazimnya tergantung pada proses produksi dan asal dari BAOT. Profil impuritas lazimnya tidak diperlukan bagi BAOT yang berasal dari tanaman atau jaringan hewani. Pertimbangan bioteknologi tercakup dalam Pedoman *ICH Q6B*.
- 11.13 Pada interval yang sesuai profil impuritas hendaklah dibandingkan terhadap profil impuritas yang diberikan kepada Badan POM atau dibandingkan terhadap data riwayat untuk mendeteksi perubahan pada BAOT yang dihasilkan dari modifikasi pada bahan baku, parameter pengoperasian peralatan atau proses produksi.
- 11.14 Uji mikroba yang sesuai hendaklah dilaksanakan pada tiap bets produk antara atau BAOT bila batas mikroba ditetapkan.

VALIDASI METODE ANALISIS – lihat Bab 12 Validasi dalam Aneks ini

Sertifikat Analisis

- 11.15 Sertifikat Analisis yang autentik hendaklah diterbitkan untuk tiap bets produk antara atau BAOT atas permintaan.
- 11.16 Informasi mengenai nama produk antara atau BAOT nomor bets dan tanggal pelulusan hendaklah dicantumkan pada Sertifikat Analisis. Tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang produk antara atau BAOT hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis.
- 11.17 Sertifikat hendaklah mencantumkan tiap pengujian yang dilakukan sesuai persyaratan kompendial atau pelanggan, termasuk batas penerimaan dan hasil numerik yang diperoleh (jika hasil pengujian berupa numerik).
- 11.18 Sertifikat hendaklah diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel Unit Mutu yang berwenang dan hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat. Jika analisis dilakukan oleh pengemas ulang atau pemroses ulang, Sertifikat Analisis hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pengemas ulang/pemroses ulang dan referensi nama pembuat asli.
- 11.19 Jika sertifikat baru diterbitkan oleh atau atas nama pengemas ulang/pemroses ulang, agen atau perantara, sertifikat ini hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon laboratorium yang melakukan analisis. Sertifikat hendaklah juga mencantumkan referensi nama dan alamat pembuat asli dan salinan sertifikat bets asli hendaklah dilampirkan.

PEMANTAUAN STABILITAS BAOT

- 11.20 Program pengujian stabilitas pascapemasaran yang terdokumentasi hendaklah dirancang untuk memantau karakteristik stabilitas BAOT dan hasilnya hendaklah digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan, tanggal uji ulang atau kedaluwarsa yang sesuai.
- 11.21 Prosedur pengujian yang digunakan dalam uji stabilitas hendaklah divalidasi dan mengindikasikan perubahan mutu yang mungkin terjadi selama masa simpan.
- 11.22 Sampel uji stabilitas hendaklah disimpan dalam wadah yang menyimulasikan wadah di pasar. Sebagai contoh, jika BAOT dipasarkan dalam kantong yang ditempatkan dalam drum fiber, sampel untuk uji stabilitas dapat dikemas dalam kantong dengan bahan yang sama dan dalam drum skala kecil dengan komposisi bahan yang serupa atau identik dengan drum yang digunakan di pasar.

- 11.23 Lazimnya tiga bets komersial pertama hendaklah digunakan dalam program pemantauan stabilitas untuk mengonfirmasi tanggal uji ulang atau kedaluwarsa. Namun jika data dari uji sebelumnya menunjukkan bahwa BAOT diharapkan tetap stabil selama minimal dua tahun, dapat digunakan kurang dari tiga bets
- 11.24 Sesudah itu, setidaknya satu bets per tahun dari BAOT yang dibuat (kecuali tidak ada yang diproduksi pada tahun tersebut) hendaklah ditambahkan pada program pemantauan stabilitas dan diuji paling sedikit setahun sekali untuk mengonfirmasi stabilitas.
- 11.25 Jika sesuai, kondisi penyimpanan stabilitas hendaklah konsisten dengan *ASEAN Guidelines on Stability Testing*.

PENENTUAN KEDALUWARSA DAN UJI ULANG

- 11.26 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal kedaluwarsa dan uji ulang telah disetujui, hendaklah tersedia informasi stabilitas pendukung (misal: data yang dipublikasikan, hasil uji).
- 11.27 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAOT hendaklah berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal kedaluwarsa.
- 11.28 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAOT awal dapat ditetapkan berdasarkan bets skala pilot jika
- a) bets skala pilot menerapkan metode pembuatan dan prosedur yang menyimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada skala pembuatan komersial; dan
 - b) mutu BAOT representasikan bahan yang dipakai pada skala komersial.
- 11.29 Untuk tujuan uji ulang, hendaklah digunakan sampel yang representatif.

SAMPEL PERTINGGAL

- 11.30 Tujuan pengemasan dan penyimpanan sampel pertinggal adalah untuk evaluasi mutu bets BAOT yang mungkin diperlukan di masa mendatang dan bukan untuk tujuan uji stabilitas.
- 11.31 Sampel pertinggal yang diidentifikasi secara tepat dari masing-masing bets BAOT hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets yang ditentukan oleh pembuat atau selama tiga tahun setelah distribusi bets, tergantung mana yang lebih lama. Untuk BAOT bertanggal uji ulang, sampel pertinggal yang sama hendaklah

disimpan selama tiga tahun setelah bets didistribusikan seluruhnya oleh pembuat.

- 11.32 Sampel pertinggal hendaklah disimpan dalam sistem kemasan yang sama dengan penyimpanan BAOT atau sistem yang setara dengan atau yang lebih protektif daripada sistem kemasan di pasar. Jumlah yang memadai hendaklah disimpan untuk melakukan minimal dua analisis lengkap sesuai kompendial atau dua analisis spesifikasi lengkap jika tidak ada monografi farmakope.

BAB 12 VALIDASI

KEBIJAKAN VALIDASI

- 12.1 Keseluruhan kebijakan perusahaan, arah dan pendekatan validasi, termasuk validasi proses produksi, prosedur pembersihan, metode analisis, prosedur pengujian pengawasan-selama-proses, sistem komputerisasi dan personel yang bertanggung jawab terhadap desain, pengkajian ulang, pengesahan dan dokumentasi tiap tahap validasi, hendaklah didokumentasikan.
- 12.2 Parameter/atribut kritis lazimnya diidentifikasi selama tahap pengembangan atau dari data historis; dan rentang yang diperlukan untuk operasi yang reproduktibel hendaklah didefinisikan, termasuk:
- a) mendefinisikan BAOT dalam hal atribut produk yang kritis;
 - b) mengidentifikasi parameter proses yang dapat memengaruhi atribut mutu yang kritis BAOT;
 - c) menetapkan rentang tiap parameter proses yang kritis yang akan digunakan selama pengendalian pembuatan dan proses rutin.
- 12.3 Validasi hendaklah diperluas terhadap kegiatan yang diketahui bersifat kritis terhadap mutu dan kemurnian BAOT.

DOKUMENTASI VALIDASI

- 12.4 Hendaklah dibuat protokol validasi tertulis yang merinci bagaimana suatu validasi proses tertentu akan dilaksanakan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu dan unit lain yang ditunjuk.
- 12.5 Protokol validasi hendaklah merinci langkah proses kritis dan kriteria keberterimaan serta tipe validasi yang akan dilaksanakan (misal retrospektif, prospektif, konkuren) dan jumlah proses produksi.
- 12.6 Laporan validasi yang mengacu pada protokol validasi hendaklah disiapkan, yang merangkum hasil yang diperoleh, memberikan komentar terhadap penyimpangan yang ditemukan dan menarik kesimpulan yang tepat, termasuk memberikan rekomendasi perubahan untuk memperbaiki kekurangan.
- 12.7 Tiap variasi terhadap protokol validasi hendaklah didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat.

KUALIFIKASI

- 12.8 Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang hendaklah dilengkapi.

Kualifikasi biasanya dilaksanakan dengan melakukan kegiatan berikut, baik masing-masing maupun kombinasi dari:

- a) **Kualifikasi Desain (KD):** verifikasi terdokumentasi bahwa desain fasilitas, peralatan atau sistem yang direncanakan sesuai dengan tujuan yang dimaksudkan.
- b) **Kualifikasi Instalasi (KI):** verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi sesuai dengan desain yang telah disetujui, rekomendasi pabrik pembuat dan/atau kebutuhan pengguna.
- c) **Kualifikasi Operasional (KO):** verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi bekerja sesuai tujuan dalam semua rentang operasi yang diantisipasi.
- d) **Kualifikasi Kinerja (KK):** verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan dan sistem penunjang yang terhubung secara bersama, dapat bekerja secara efektif dan reproduibel berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

PENDEKATAN VALIDASI PROSES

- 12.9 Validasi proses (VP) adalah bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa proses yang dioperasikan dalam parameter yang ditetapkan dapat terlaksana secara efektif dan reproduibel untuk memproduksi produk antara atau BAOT yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya.
- 12.10 Ada tiga pendekatan validasi. Validasi prospektif adalah pendekatan yang diutamakan, tetapi ada pengecualian jika pendekatan lain dapat digunakan. Pendekatan tersebut dan penerapannya akan diuraikan pada Butir-butir berikut.
- 12.11 Validasi prospektif hendaklah dilaksanakan untuk semua proses pembuatan BAOT seperti yang dijelaskan pada Butir 12.3 dalam Aneks ini. Validasi prospektif yang dilaksanakan pada proses pembuatan BAOT hendaklah diselesaikan sebelum distribusi komersial dari produk jadi obat tradisional yang dibuat dari BAOT tersebut.
- 12.12 Validasi konkuren dapat diterapkan jika data dari replikasi produksi yang sudah dibuat tidak tersedia karena jumlah bets BAOT yang telah diproduksi terbatas, misal karena bets BAOT yang jarang diproduksi atau bets BAOT yang diproduksi dengan proses tervalidasi yang telah dimodifikasi. Sebelum validasi konkuren selesai, bets dapat diluluskan dan digunakan dalam produk jadi obat tradisional untuk distribusi komersial berdasarkan pada pemantauan dan pengujian yang seksama dari bets BAOT.
- 12.13 Suatu pengecualian dapat diberlakukan untuk validasi retrospektif yaitu untuk proses yang telah berjalan dengan baik dan telah digunakan tanpa perubahan bermakna terhadap mutu BAOT berkaitan

dengan perubahan bahan awal, peralatan, sistem, fasilitas atau proses produksi. Pendekatan validasi ini dapat digunakan bilamana:

- a) atribut mutu dan parameter proses kritis telah diidentifikasi;
- b) kriteria keberterimaan dan pengawasan-selama-proses telah ditetapkan;
- c) tidak pernah terjadi kegagalan proses/produk yang signifikan di luar dari kesalahan operator atau kegagalan peralatan yang berhubungan dengan ketidaksesuaian peralatan; dan
- d) profil impuritas BAOT telah ditetapkan.

12.14 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah representatif dari seluruh bets yang diproduksi selama periode pengkajian, termasuk bets yang tidak memenuhi spesifikasi dan jumlahnya cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Sampel pertinggal dapat diuji untuk memperoleh data yang diperlukan untuk validasi proses secara retrospektif.

PROGRAM VALIDASI PROSES

12.15 Jumlah proses produksi yang digunakan untuk validasi hendaklah bergantung pada pertimbangan kerumitan proses atau besar perubahan proses. Untuk validasi prospektif dan konkuren tiga bets produksi berturut-turut yang berhasil hendaklah digunakan sebagai panduan, tetapi mungkin ada situasi di mana proses produksi tambahan diperlukan untuk menjamin pembuktian konsistensi proses (misal proses BAOT yang kompleks atau proses BAOT yang waktu penyelesaiannya harus diperpanjang). Untuk validasi retrospektif, secara umum data dari 10-30 bets berturut-turut hendaklah diperiksa untuk menilai konsistensi proses, tetapi jumlah bets yang lebih sedikit dapat diperiksa jika dijustifikasi.

12.16 Parameter proses kritis hendaklah dikendalikan dan dipantau selama studi validasi proses. Parameter proses yang tidak berkaitan dengan mutu, seperti variabel yang dikendalikan untuk pengurangan konsumsi energi atau pemakaian peralatan, tidak perlu dicakup dalam validasi proses.

12.17 Validasi proses hendaklah mengonfirmasi bahwa profil impuritas tiap BAOT berada dalam rentang yang ditetapkan. Profil impuritas hendaklah sebanding dengan atau lebih baik daripada data historis dan, di mana berlaku, profil yang ditetapkan selama pengembangan proses atau terhadap bets yang digunakan untuk studi klinis dan toksikologis yang esensial.

PENGAJIAN BERKALA SISTEM VALIDASI

12.18 Sistem dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memverifikasi bahwa sistem dan proses tersebut masih beroperasi

sesuai hasil validasi. Revalidasi tidak perlu dilakukan jika tidak ada perubahan bermakna yang dibuat pada sistem atau proses dan hasil pengkajian mutu mengonfirmasi bahwa sistem atau proses secara konsisten memproduksi bahan sesuai spesifikasi.

VALIDASI PEMBERSIHAN

- 12.19 Prosedur pembersihan hendaklah divalidasi. Secara umum validasi pembersihan hendaklah diarahkan pada situasi atau tahap proses di mana kontaminasi atau pemindahan bahan menyebabkan risiko tertinggi pada mutu BAOT. Sebagai contoh, pada produksi awal mungkin tidak perlu memvalidasi prosedur pembersihan peralatan jika residu dihilangkan dengan langkah pemurnian berikutnya.
- 12.20 Validasi prosedur pembersihan hendaklah menggambarkan pola penggunaan peralatan aktual. Jika beragam BAOT atau produk antara dibuat dengan peralatan yang sama dan peralatan tersebut dibersihkan dengan proses yang sama, produk antara atau BAOT yang representatif dapat dipilih untuk validasi pembersihan. Pemilihan ini hendaklah berdasarkan pada kelarutan dan tingkat kesulitan pembersihan serta kalkulasi batas residu berdasarkan potensi, toksisitas dan stabilitas.
- 12.21 Protokol validasi pembersihan hendaklah menjelaskan peralatan yang akan dibersihkan, prosedur, bahan, tingkat kebersihan yang dapat diterima, parameter yang dipantau dan dikendalikan, serta metode analisis. Protokol hendaklah juga menunjukkan tipe sampel yang akan diperoleh dan bagaimana sampel tersebut dikumpulkan dan diberi label.
- 12.22 Pengambilan sampel hendaklah meliputi cara usap, pembilasan atau metode lain (misal ekstraksi langsung) yang sesuai untuk mendeteksi residu larut dan yang tidak larut. Metode pengambilan sampel yang digunakan hendaklah mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan. Pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dipraktikkan jika permukaan yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tanki pereaksi dengan lubang akses (*port*) kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer*).
- 12.23 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki sensitivitas untuk mendeteksi residu atau kontaminan. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup sensitif untuk mendeteksi tingkat residu atau kontaminan yang dapat diterima yang telah ditetapkan.

Metode tingkat perolehan kembali yang dapat dicapai hendaklah ditetapkan. Batas residu hendaklah praktis, dapat dicapai, dapat diverifikasi dan berdasarkan pada residu yang paling sulit dihilangkan. Batas dapat ditetapkan berdasarkan aktivitas minimum farmakologis, toksikologis atau fisiologis yang diketahui dari BAOT atau komponennya yang paling sulit dihilangkan.

- 12.24 Studi pembersihan/sanitasi peralatan hendaklah ditujukan terhadap kontaminasi mikrobiologi untuk semua proses di mana ada kebutuhan untuk mengurangi jumlah total mikroba dalam BAOT atau proses lain di mana kontaminasi seperti itu perlu diperhatikan.
- 12.25 Prosedur pembersihan hendaklah dipantau pada interval yang ditetapkan – setelah validasi - untuk memastikan prosedur ini efektif saat digunakan selama produksi rutin. Jika memungkinkan kebersihan peralatan dapat dipantau dengan pengujian analisis dan pemeriksaan visual. Inspeksi visual dapat mendeteksi kontaminasi yang besar dan terkumpul di area kecil yang tidak dapat dideteksi dengan pengambilan sampel dan/atau analisis.

VALIDASI METODE ANALISIS

- 12.26 Metode analisis hendaklah divalidasi kecuali metode yang digunakan tersebut terdapat dalam farmakope yang relevan atau rujukan standar lain yang diakui. Meskipun demikian kesesuaian semua metode pengujian yang digunakan hendaklah diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.
- 12.27 Metode hendaklah divalidasi dengan mempertimbangkan karakteristik yang tercakup dalam *ICH Guidelines* tentang validasi metode analisis. Tingkat validasi analitis yang dilaksanakan hendaklah menggambarkan tujuan analisis dan tahapan proses produksi BAOT.
- 12.28 Kualifikasi peralatan analitis yang tepat hendaklah dipertimbangkan sebelum memulai validasi metode analisis.
- 12.29 Catatan lengkap hendaklah dibuat untuk tiap modifikasi metode analisis yang tervalidasi. Catatan seperti itu hendaklah mencakup alasan modifikasi dan data yang tepat untuk memverifikasi di mana modifikasi tersebut memberikan hasil yang akurat dan dapat dipercaya sesuai metode yang ditetapkan.

BAB 13

PENGENDALIAN PERUBAHAN

- 13.1 Sistem pengendalian perubahan formal hendaklah ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAOT.
- 13.2 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk identifikasi, dokumentasi, pengkajian yang tepat dan persetujuan perubahan bahan baku, spesifikasi, metode analisis, fasilitas, sistem pendukung, peralatan (termasuk perangkat keras dan perangkat lunak komputer), tahap proses, label dan bahan pengemas.
- 13.3 Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBAOTB hendaklah disiapkan, dikaji dan disetujui oleh unit organisasi yang terkait dengan perubahan tersebut, serta dikaji dan disetujui oleh Unit Mutu.
- 13.4 Dampak potensial dari perubahan yang diajukan terhadap mutu produk antara atau BAOT hendaklah dievaluasi. Suatu prosedur klasifikasi dapat membantu dalam penentuan tingkat pengujian, validasi dan dokumentasi yang diperlukan untuk menjustifikasi perubahan terhadap proses tervalidasi. Perubahan dapat diklasifikasikan (misal sebagai minor atau mayor) tergantung sifat dan besar perubahan serta dampak dari perubahan tersebut terhadap proses. Pertimbangan ilmiah hendaklah menetapkan pengujian dan studi validasi tambahan yang tepat untuk menjustifikasi suatu perubahan dalam proses yang tervalidasi.
- 13.5 Saat menerapkan perubahan yang disetujui, hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa semua dokumen yang terpengaruh oleh perubahan tersebut direvisi.
- 13.6 Setelah perubahan diimplementasikan hendaklah dilakukan evaluasi terhadap beberapa batch pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.
- 13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa yang ditetapkan hendaklah dievaluasi. Jika diperlukan, sampel produk antara atau BAOT yang diproduksi dengan proses yang dimodifikasi dapat dimasukkan ke dalam program stabilitas dipercepat dan/atau dapat ditambahkan pada program pemantauan stabilitas.
- 13.8 Pabrik pembuat sediaan obat tradisional yang menggunakan BAOT hendaklah diberitahu mengenai perubahan terhadap prosedur produksi dan pengendalian proses yang dapat berdampak terhadap mutu BAOT.

BAB 14

PENOLAKAN DAN PENGGUNAAN ULANG BAHAN

PENOLAKAN

- 14.1 Produk antara dan BAOT yang gagal memenuhi spesifikasi hendaklah diberi identitas sesuai status dan dikarantina. Produk antara atau BAOT tersebut dapat diproses ulang atau dikerjakan ulang seperti diuraikan di bawah ini. Disposisi akhir bahan yang ditolak hendaklah dicatat.

PENGOLAHAN ULANG

- 14.2 Mengembalikan produk antara atau BAOT, termasuk yang tidak memenuhi standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan pengolahan ulang dengan mengulangi tahap ekstraksi atau evaporasi yang merupakan bagian dari proses pembuatan, secara umum dapat diterima. Bagaimanapun, jika pengolahan ulang seperti itu dilakukan terhadap sebagian besar bets, pengolahan ulang tersebut hendaklah dimasukkan sebagai bagian dari proses pembuatan standar.
- 14.3 Pelanjutan suatu langkah proses setelah suatu uji pengawasan-selama-proses yang menunjukkan bahwa langkah tersebut tidak lengkap, dianggap sebagai bagian dari proses normal. Hal ini tidak dianggap sebagai pengolahan ulang.

PENGERJAAN ULANG

- 14.4 Sebelum keputusan diambil terhadap pengerjaan ulang bets yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, hendaklah dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian.
- 14.5 Terhadap bets yang dikerjakan ulang hendaklah dilakukan evaluasi dan pengujian yang sesuai, uji stabilitas bila diperlukan dan dokumentasi yang menunjukkan bahwa produk hasil pengerjaan ulang memiliki mutu setara dengan yang diproduksi melalui proses orisinal. Validasi konkuren sering merupakan pendekatan validasi yang tepat untuk prosedur pengerjaan ulang. Hal ini memungkinkan suatu protokol menetapkan prosedur pengerjaan ulang, cara pelaksanaan dan hasil yang diharapkan. Jika hanya ada satu bets yang harus dikerjakan ulang, maka satu laporan dapat dibuat dan bets tersebut diluluskan untuk distribusi segera setelah dinyatakan lulus pengujian.
- 14.6 Hendaklah prosedur dapat membandingkan profil impuritas dari masing-masing bets yang dikerjakan ulang dengan bets yang dibuat dengan proses yang telah ditetapkan. Jika metode analisis rutin tidak memadai untuk mengarakterisasi bets yang dikerjakan ulang, hendaklah digunakan metode tambahan.

PEROLEHAN KEMBALI PELARUT

- 14.7 Perolehan kembali pelarut dapat diterima, jika menggunakan prosedur yang disetujui untuk proses perolehan kembali dan bahan perolehan tersebut memenuhi spesifikasi yang sesuai tujuan penggunaannya.
- 14.8 Pelarut dapat diperoleh kembali dan digunakan lagi dalam proses yang sama atau yang berbeda, asalkan prosedur perolehan kembali dikendalikan dan dipantau untuk memastikan pelarut perolehan kembali memenuhi standar yang sesuai sebelum digunakan kembali atau dicampur dengan bahan lain yang disetujui.
- 14.9 Pelarut yang belum pernah digunakan serta pelarut hasil perolehan kembali dapat dikombinasi jika hasil pengujian yang memadai telah menunjukkan kesesuaiannya untuk semua proses pembuatan di mana digunakan.
- 14.10 Penggunaan pelarut hasil perolehan kembali hendaklah didokumentasikan secara memadai.

PENGEMBALIAN

- 14.11 Produk antara atau BAOT yang dikembalikan hendaklah diberi identitas status yang sesuai dan dikarantina.
- 14.12 Jika kondisi penyimpanan atau pengiriman sebelum atau selama pengembalian produk antara atau BAOT atau kondisi wadah menimbulkan keraguan akan mutunya, produk antara atau BAOT yang dikembalikan hendaklah diproses ulang, dikerjakan ulang atau dimusnahkan dengan tepat.
- 14.13 Catatan untuk produk antara atau BAOT yang dikembalikan hendaklah disimpan. Untuk tiap pengembalian, dokumentasi hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat penerima;
 - b) nama produk antara atau BAOT, nomor bets dan jumlah yang dikembalikan,
 - c) alasan pengembalian; dan
 - d) penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAOT yang dikembalikan.

BAB 15

KELUHAN DAN PENARIKAN

- 15.1 Semua keluhan yang berkaitan dengan mutu, apakah yang diterima secara lisan atau tertulis hendaklah dicatat dan diinvestigasi menurut suatu prosedur tertulis.
- 15.2 Catatan keluhan hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat pengaju keluhan;
 - b) nama (dan, jika perlu jabatan) dan nomor telepon orang yang menyampaikan keluhan;
 - c) sifat keluhan (termasuk nama dan no. bets BAOT);
 - d) tanggal keluhan diterima;
 - e) tindakan awal yang diambil (termasuk tanggal dan identitas personel pengambil tindakan);
 - f) tindak lanjut yang telah diambil;
 - g) respon yang diberikan kepada pengaju keluhan (termasuk tanggal respon dikirimkan); dan
 - h) keputusan akhir terhadap bets/lot produk antara atau BAOT.
- 15.3 Catatan keluhan hendaklah disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi keluhan produk terkait dan tingkat keparahan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan secepatnya.
- 15.4 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang mendefinisikan keadaan apa saja yang dipertimbangkan untuk melakukan penarikan produk antara atau BAOT.
- 15.5 Prosedur penarikan hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan dan bagaimana bahan yang ditarik diperlakukan.
- 15.6 Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, Badan POM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya.

BAB 16

PABRIK (TERMASUK LABORATORIUM) PENERIMA KONTRAK

- 16.1 Semua Penerima Kontrak hendaklah memenuhi CPBAOTB seperti tercantum dalam Aneks ini. Pertimbangan khusus hendaklah diberikan untuk pencegahan kontaminasi silang dan untuk memastikan ketertelusuran.
- 16.2 Penerima Kontrak hendaklah dievaluasi oleh Pemberi Kontrak untuk memastikan kepatuhan terhadap CPBAOTB mengenai kegiatan spesifik yang terjadi di pabrik penerima kontrak.
- 16.3 Hendaklah tersedia kontrak tertulis dan disetujui atau perjanjian formal antara Pemberi dan Penerima Kontrak yang menjelaskan tanggung jawab CPBAOTB secara rinci, termasuk tindakan terkait mutu oleh masing- masing pihak.
- 16.4 Kontrak hendaklah mencakup pemberian izin bagi Pemberi Kontrak untuk mengaudit fasilitas Penerima Kontrak mengenai kepatuhan terhadap CPBAOTB.
- 16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak tidak boleh memberikan kepada pihak ketiga pekerjaan mana pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak, tanpa sebelumnya ada evaluasi dan persetujuan dari Pemberi Kontrak mengenai kesepakatan tersebut.
- 16.6 Catatan pembuatan dan laboratorium hendaklah disimpan dan selalu tersedia di pabrik Penerima Kontrak di mana kegiatan dilakukan.
- 16.7 Perubahan proses, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau persyaratan kontrak lain tidak boleh dilakukan kecuali Pemberi Kontrak diinformasikan dan menyetujui perubahan tersebut.

BAB 17

AGEN, PERANTARA, PEDAGANG, DISTRIBUTOR, PERUSAHAAN PENGEMASAN ULANG DAN PERUSAHAAN PELABELAN ULANG

PENERAPAN

- 17.1 Bab ini berlaku untuk pihak manapun, kecuali pabrik pembuat orisinal, yang boleh memperdagangkan dan/atau memiliki, mengemas ulang, melabel ulang, memanipulasi, mendistribusikan atau menyimpan BAOT atau produk antara.
- 17.2 Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah mematuhi CPBAOTB seperti dijelaskan dalam Aneks ini.

KETERTELUSSURAN BAOT DAN PRODUK ANTARA YANG DIDISTRIBUSIKAN

- 17.3 Para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah memastikan ketertelusuran yang lengkap dari BAOT dan produk antara yang didistribusikan. Dokumen yang disimpan dan tersedia hendaklah mencakup:
- a) identitas pabrik pembuat orisinal;
 - b) alamat pabrik pembuat orisinal;
 - c) surat pesanan;
 - d) surat pemuatan barang/ *bills of lading* (dokumentasi transportasi);
 - e) dokumen penerimaan;
 - f) nama atau tujuan pengiriman BAOT atau produk antara;
 - g) nomor bets BAOT atau produk antara dari pabrik pembuat orisinal;
 - h) catatan transportasi dan distribusi;
 - i) semua sertifikat analisis yang otentik, termasuk yang diterbitkan pabrik pembuat orisinal;
 - j) tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa.

MANAJEMEN MUTU

- 17.4 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemasan ulang atau perusahaan pelabelan ulang hendaklah menetapkan, mendokumentasikan dan mengimplementasikan sistem manajemen mutu yang efektif, seperti dijelaskan pada Bab 2 Manajemen Mutu dalam Aneks ini.

PENGEMASAN ULANG, PELABELAN ULANG DAN PENYIMPANAN BAOT DAN PRODUK ANTARA

- 17.5 Pengemasan ulang, pelabelan ulang dan penyimpanan BAOT dan produk antara hendaklah dilaksanakan sesuai ketentuan yang tercantum dalam

Pedoman CPBAOTB ini, untuk mencegah kecampurbauran dan kehilangan identitas atau kemurnian BAOT atau produk antara.

- 17.6 Pengemasan ulang hendaklah dilakukan dalam kondisi lingkungan yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang.

STABILITAS

- 17.7 Studi stabilitas untuk menjustifikasi tanggal kedaluwarsa atau uji ulang yang ditetapkan hendaklah dilakukan jika BAOT atau produk antara dikemas ulang dalam tipe wadah yang berbeda dari yang digunakan oleh pabrik pembuat BAOT atau produk antara.

TRANSFER INFORMASI

- 17.8 Agen, perantara, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mentransfer semua informasi tentang mutu atau regulasi yang diterima dari pabrik pembuat BAOT atau produk antara kepada pelanggan maupun dari pelanggan kepada pabrik pembuat BAOT atau produk antara.
- 17.9 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang yang memasok BAOT atau produk antara kepada pelanggan hendaklah memberikan nama pabrik BAOT atau produk antara orisinal dan nomor bets yang dipasok.
- 17.10 Jika diminta, agen hendaklah juga memberikan identitas pabrik BAOT atau produk antara orisinal kepada Badan POM. Pabrik orisinal dapat merespons Badan POM secara langsung atau melalui agen yang diberi wewenang, tergantung pada hubungan legal antara agen yang diberi wewenang dan pabrik BAOT atau produk antara orisinal. (Dalam konteks ini “diberi wewenang” mengacu kepada wewenang yang diberikan oleh pabrik pembuat orisinal).
- 17.11 Petunjuk khusus untuk sertifikat analisis yang dicakup dalam Butir 11.15 – 11.19 dalam Aneks ini hendaklah dipenuhi.

PENANGANAN KELUHAN DAN PENARIKAN

- 17.12 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah menyimpan catatan keluhan dan penarikan, seperti yang tercantum pada Bab 15 Keluhan dan Penarikan dalam Aneks ini, untuk semua keluhan dan penarikan yang ditujukan kepada mereka.
- 17.13 Jika situasi mengharuskan, hendaklah dilakukan pengkajian keluhan oleh para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang dengan pabrik pembuat orisinal

BAOT atau produk antara untuk menentukan apakah tindak lanjut perlu dilakukan, terhadap pelanggan lain yang mungkin telah menerima BAOT atau produk antara yang sama, atau dengan Badan POM atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan hendaklah dilakukan dan didokumentasikan oleh pihak yang berkepentingan.

- 17.14 Jika keluhan direferensikan ke pabrik pembuat orisinal BAOT atau produk antara, catatan yang disimpan oleh agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mencantumkan semua respons yang diterima dari pabrik pembuat orisinal BAOT atau produk antara (termasuk tanggal dan informasi yang diberikan).

PENANGANAN PRODUK KEMBALIAN

- 17.15 Produk kembalian hendaklah ditangani seperti yang dijelaskan dalam Butir 14.14 dalam Aneks ini. Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah menyimpan dokumentasi dari BAOT dan produk antara yang dikembalikan.

BAB 18

PEDOMAN SPESIFIK UNTUK BAOT YANG DIBUAT DENGAN CARA KULTUR SEL/FERMENTASI

UMUM

- 18.1 Bab ini dimaksudkan untuk menjelaskan pengawasan khusus untuk BAOT atau produk antara yang dibuat dengan kultur sel atau fermentasi dengan menggunakan organisme alami atau rekombinan dan yang belum cukup diuraikan di Bab sebelumnya. Ini tidak dimaksudkan sebagai Bab yang berdiri sendiri. Secara umum, prinsip CPBAOTB di Bab lain tetap berlaku. Perlu dicatat bahwa prinsip fermentasi untuk proses “klasik” untuk memproduksi molekul kecil dan untuk proses yang menggunakan organisme rekombinan dan non-rekombinan untuk memproduksi protein dan/atau polipeptida adalah sama, walaupun tingkat pengendalian akan berbeda. Jika perlu, Bab ini akan menjelaskan perbedaan tersebut. Secara umum, tingkat pengendalian untuk proses bioteknologi yang digunakan untuk memproduksi protein dan polipeptida lebih ketat daripada untuk proses fermentasi klasik.
- 18.2 Istilah “proses bioteknologi” (biotek) mengacu kepada penggunaan sel atau organisme yang telah dibiakkan atau dimodifikasi dengan DNA rekombinan, hibridoma atau teknologi lain untuk memproduksi BAOT. BAOT yang diproduksi dengan proses bioteknologi biasanya terdiri dari zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein dan polipeptida, untuk mana pedoman spesifik diberikan di Bab ini. BAOT tertentu dengan berat molekul rendah, seperti asam amino, vitamin dan karbohidrat, juga dapat diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan. Tingkat pengawasan BAOT tipe ini sama dengan yang diterapkan untuk fermentasi klasik.
- 18.3 Istilah “fermentasi klasik” mengacu pada proses yang menggunakan mikroorganisme alami dan/atau dimodifikasi dengan metode konvensional (misal iradiasi atau mutagenesis kimiawi) untuk memproduksi BAOT. BAOT yang diproduksi dengan cara “fermentasi klasik” biasanya merupakan produk dengan berat molekul rendah seperti asam amino, vitamin dan karbohidrat.
- 18.4 Produksi BAOT atau produk antara dari kultur sel atau fermentasi melibatkan proses biologi seperti pembiakan sel atau ekstraksi dan pemurnian bahan dari organisme hidup. Perlu dicatat bahwa mungkin ada tahap proses tambahan, seperti modifikasi fisikokimia yang merupakan bagian dari proses pembuatan. Bahan baku yang digunakan (media, komponen dasar) dapat berpotensi terhadap pertumbuhan cemaran mikrobiologi. Tergantung pada sumber, metode penyiapan dan tujuan penggunaan BAOT atau produk antara, mungkin diperlukan pengendalian bioburden, kontaminasi virus dan/atau

endotoksin selama pembuatan dan pemantauan proses pada tahap yang tepat.

- 18.5 Pengawasan yang tepat hendaklah ditetapkan pada semua tahap pembuatan untuk menjamin mutu produk antara dan/atau BAOT. Sementara Pedoman ini mulai pada langkah kultur sel/fermentasi, langkah sebelumnya (misal pembuatan bank sel) hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian proses yang tepat. Pedoman ini meliputi kultur sel/fermentasi sejak sebuah vial dari bank sel yang diambil kembali untuk penggunaan dalam pembuatan.
- 18.6 Hendaklah diterapkan pengendalian peralatan dan lingkungan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Kriteria keberterimaan mutu lingkungan dan frekuensi pemantauan hendaklah tergantung pada tahap dalam produksi dan kondisi produksi (terbuka, tertutup atau sistem yang terkungkung/*contained*).
- 18.7 Secara umum, pengendalian proses hendaklah mempertimbangkan:
- a) pemeliharaan Bank Sel Kerja (bila perlu);
 - b) inokulasi dan ekspansi kultur yang semestinya;
 - c) pengendalian parameter operasional kritis selama fermentasi/kultur sel;
 - d) pemantauan proses pertumbuhan sel, kemampuan hidup (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan produktivitas bila perlu;
 - e) prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan sel, kotoran sel dan komponen media dengan tetap melindungi produk antara atau BAOT dari kontaminasi (terutama mikroba) dan dari penurunan mutu;
 - f) pemantauan *bioburden* dan, jika diperlukan, tingkat endotoksin yang tepat pada tahap produksi; dan
 - g) perhatian pengamanan terhadap virus seperti dijelaskan dalam *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.8 Jika diperlukan, hendaklah dibuktikan penghilangan komponen media, protein sel inang, impuritas lain terkait proses, impuritas terkait produk dan kontaminan.

PEMELIHARAAN BANK SEL DAN PENYIMPANAN CATATANNYA

- 18.9 Akses ke bank sel hendaklah dibatasi untuk personel yang berwenang.
- 18.10 Bank sel hendaklah dijaga dalam kondisi penyimpanan yang dirancang untuk mempertahankan viabilitas dan mencegah kontaminasi.
- 18.11 Catatan penggunaan vial dari bank sel dan kondisi penyimpanan hendaklah dijaga.

- 18.12 Jika diperlukan, bank sel hendaklah dipantau secara periodik untuk menentukan kesesuaian penggunaan.
- 18.13 Untuk pembahasan mengenai bank sel yang lebih lengkap lihat pedoman *ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*.

KULTUR SEL/FERMENTASI

- 18.14 Apabila diperlukan penambahan substrat sel, media, dapar dan gas secara aseptik, hendaklah digunakan sistem tertutup atau terkungkung/*contained*, jika memungkinkan. Jika inokulasi pada bejana awal atau transfer lanjutan atau penambahan (media, dapar) dilakukan dalam bejana terbuka, hendaklah tersedia prosedur dan dilakukan pengendalian untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 18.15 Jika mutu BAOT dapat dipengaruhi oleh kontaminasi mikroba, manipulasi dengan menggunakan bejana terbuka hendaklah dilaksanakan dalam kabinet *biosafety* atau lingkungan terkendali yang setara.
- 18.16 Personel hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai dan melaksanakan pengamanan khusus dalam menangani kultur.
- 18.17 Parameter operasional kritis (misal: suhu, pH, kecepatan agitasi, penambahan gas, tekanan) hendaklah dipantau untuk menjamin konsistensinya dengan proses yang telah ditetapkan. Pertumbuhan sel, viabilitas (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan, jika diperlukan, produktivitas hendaklah dipantau. Parameter kritis akan bervariasi dari satu proses ke proses lain, dan untuk fermentasi klasik, parameter tertentu (misal: viabilitas sel) mungkin tidak perlu dipantau.
- 18.18 Peralatan kultur sel hendaklah dibersihkan dan disterilisasi setelah digunakan. Selayaknya, peralatan fermentasi hendaklah dibersihkan dan disanitasi atau disterilisasi.
- 18.19 Media kultur hendaklah disterilisasi sebelum digunakan, bila diperlukan untuk melindungi mutu BAOT.
- 18.20 Hendaklah tersedia prosedur yang sesuai untuk mendeteksi kontaminasi dan menentukan tindakan tepat yang akan diambil. Tindakan ini hendaklah mencakup prosedur untuk menentukan dampak kontaminasi terhadap produk dan untuk menghilangkan kontaminasi pada peralatan dan mengembalikan peralatan tersebut ke kondisi untuk digunakan pada betas berikut. Organisme asing yang

diamati selama proses fermentasi hendaklah diidentifikasi selayaknya dan, jika perlu, efeknya terhadap mutu produk hendaklah dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut hendaklah dipertimbangkan dalam pemberian disposisi bahan yang diproduksi.

18.21 Catatan kejadian kontaminasi hendaklah disimpan.

18.22 Peralatan yang dipakai bersama (*multi-product*) mungkin membutuhkan pengujian tambahan yang sesuai setelah pembersihan antar-produk yang diproduksi secara berurutan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

PEMANENAN, EKSTRAKSI, SEPARASI, ISOLASI DAN PURIFIKASI

18.23 Tahap pemanenan, baik untuk memindahkan sel atau komponen selular, atau untuk mengumpulkan komponen sel setelah dirupsi, hendaklah dilaksanakan dalam peralatan dan area yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.24 Prosedur pemanenan, ekstraksi, separasi dan purifikasi yang menghilangkan atau menginaktivasi organisme yang memproduksi reruntuhan seluler (*cellular debris*) dan komponen media (sambil meminimalkan degradasi, kontaminasi dan kehilangan mutu) hendaklah sesuai untuk memastikan produk antara atau BAOT diperoleh kembali dengan mutu yang konsisten.

18.25 Semua peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah bets produk yang sama secara berurutan tanpa dilakukan pembersihan dapat diterapkan jika mutu produk antara atau BAOT tidak terpengaruh.

18.26 Jika sistem terbuka digunakan, ekstraksi, separasi, dan purifikasi hendaklah dilaksanakan pada kondisi lingkungan yang tepat untuk menjaga mutu produk.

18.27 Pengendalian tambahan, seperti penggunaan resin kromatografi yang didedikasikan atau pengujian tambahan, mungkin diperlukan jika peralatan akan digunakan untuk berbagai produk.

LANGKAH PENGHILANGAN/INAKTIVASI VIRAL

18.28 Untuk informasi yang lebih spesifik lihat pedoman *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

- 18.29 Untuk beberapa proses, penghilangan viral dan langkah inaktivasi viral adalah langkah proses kritis dan hendaklah dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi.
- 18.30 Tindakan pengamanan yang sesuai hendaklah diambil untuk mencegah potensi kontaminasi virus dari langkah penghilangan/inaktivasi pra-viral ke pasca-viral. Oleh karena itu, proses terbuka hendaklah dilakukan pada area yang terpisah dari aktivitas pengolahan lain dan mempunyai unit pengendalian udara terpisah.
- 18.31 Peralatan yang sama tidak lazim digunakan untuk langkah purifikasi yang berbeda. Tetapi, jika peralatan yang sama harus digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan disanitasi sebelum digunakan kembali. Pengamanan yang tepat hendaklah diberikan untuk mencegah risiko virus terbawa dari langkah sebelumnya (misal: melalui peralatan atau lingkungan).

GLOSARIUM

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

Bahan

Istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan bahan baku (bahan awal, reagensia, pelarut), bahan pembantu proses, produk antara, BAOT dan bahan pengemas dan label.

Bahan Awal untuk Bahan Aktif Obat Tradisional

Bahan baku, produk antara atau BAOT yang digunakan untuk memproduksi BAOT dan fragmen struktural bermakna dalam struktur BAOT. Suatu bahan awal untuk BAOT dapat berupa barang niaga yang dibeli dari satu atau lebih pemasok di bawah kontrak atau persetujuan komersial atau diproduksi sendiri. Bahan awal untuk BAOT lazimnya mempunyai sifat dan struktur kimiawi tertentu.

Bahan Baku

Suatu istilah umum yang digunakan untuk menyebut bahan awal, reagensia dan pelarut yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produksi produk antara atau BAOT.

Bahan Aktif Obat Tradisional (BAOT)

Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan obat tradisional dan berfungsi sebagai zat aktif dalam sediaan tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan Pembantu Proses

Bahan, tidak termasuk pelarut, yang digunakan sebagai pembantu dalam pembuatan produk antara atau BAOT tetapi tidak berpartisipasi pada suatu reaksi kimia atau biologi (misal: bahan pembantu filter, karbon aktif dan sebagainya).

Baku Pembanding Primer

Suatu zat kimia yang telah dibuktikan otentisitasnya dan mempunyai kemurnian tinggi melalui serangkaian analisis ekstensif. Baku Pembanding ini dapat:

- a) diperoleh dari sumber resmi yang telah dikenal; atau
- b) dibuat melalui sintesis independen; atau
- c) diperoleh dari bahan dengan kemurnian tinggi yang digunakan dalam produksi; atau
- d) dibuat dengan meningkatkan kemurnian bahan yang telah ada.

Baku Pembanding Sekunder

Suatu zat kimia dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer dan digunakan sebagai baku pembanding untuk analisis rutin di laboratorium.

Bahan Pengemas

Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau BAOT selama penyimpanan dan pengangkutan.

Bets (atau Lot)

Suatu jumlah spesifik bahan yang diproduksi dalam suatu proses atau rangkaian proses, sehingga diharapkan menjadi homogen dalam batas yang ditetapkan. Pada produksi yang berkelanjutan, suatu bets dapat sesuai dengan fraksi dari produksi yang ditetapkan. Ukuran bets dapat ditetapkan baik dengan jumlah yang tetap maupun dengan jumlah yang diproduksi dalam interval waktu tertentu.

Bioburden

Batas dan jenis mikroorganisme (misal: tidak boleh atau boleh) yang ada pada bahan baku, bahan awal untuk BAOT, produk antara atau BAOT. Bioburden tidak boleh dianggap sebagai cemaran kecuali batas tersebut terlampaui atau apabila organisme yang ditentukan tidak boleh ada, terdeteksi.

Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat Tradisional yang Baik (CPBAOTB)

Seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan bahan aktif obat tradisional yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

Deviasi

Penyimpangan terhadap suatu instruksi yang telah disetujui atau standar yang telah ditetapkan.

Ekstraksi

Suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari suatu jaringan tumbuhan atau hewan, kultur sel, atau media hasil fermentasi dengan menggunakan teknik pemisahan tertentu.

Hasil Teoretis

Jumlah yang akan dihasilkan pada semua tahap produksi yang sesuai, berdasarkan jumlah bahan yang harus digunakan, tanpa ada kehilangan atau kesalahan pada pembuatan aktual.

Hasil yang Diharapkan

Jumlah bahan atau persentase hasil teoretis yang diharapkan pada semua tahap produksi yang sesuai berdasarkan pada data laboratorium sebelumnya, skala pilot atau pembuatan.

Impuritas

Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau BAOT.

Kalibrasi

Pembuktian bahwa instrumen atau peralatan tertentu memberikan hasil dalam batas yang ditentukan dengan membandingkan hasil yang diperoleh terhadap acuan atau standar yang dapat ditelusuri pada suatu rentang pengukuran yang tepat.

Karantina

Status bahan yang diisolasi secara fisik atau cara lain yang efektif sambil menunggu keputusan berikutnya yaitu pelulusan atau penolakan.

Kontaminasi

Kemasukan impuritas kimiawi atau mikrobiologi yang tidak diinginkan atau benda asing ke dalam atau kepada bahan awal, produk antara atau BAOT selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Kontaminasi silang

Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

Kriteria Keberterimaan

Batas numerik, rentang atau pengukuran lain yang sesuai untuk penerimaan hasil pengujian.

Kualifikasi

Tindakan pembuktian dan pendokumentasian dengan cara yang sesuai bahwa peralatan atau sistem penunjang dipasang dengan semestinya, bekerja dengan benar dan benar memberikan hasil yang diharapkan. Kualifikasi merupakan bagian dari validasi, tetapi tahap kualifikasi itu sendiri tidak mewakili validasi proses.

Kritikal

Menggambarkan suatu tahap proses, kondisi proses, persyaratan pengujian atau parameter lain yang relevan atau aspek yang harus diawasi dalam batas kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa BAOT memenuhi spesifikasi.

Label

Bahan pengemas cetak yang menunjukkan nama atau kode identifikasi produk, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAOT.

Lot

Lihat Bets

Nomor Bets (atau Nomor Lot)

Kombinasi unik dari nomor, huruf dan/atau simbol yang mengidentifikasi suatu bets (atau lot) dan dari mana riwayat produksi dan distribusi dapat ditentukan.

Nomor Lot

Lihat Nomor Bets

Pelarut

Suatu cairan anorganik atau organik yang digunakan sebagai pembawa untuk penyiapan larutan atau suspensi dalam pembuatan suatu produk antara atau BAOT.

Pemastian Mutu

Seluruh pengaturan terorganisasi yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa semua BAOT memenuhi persyaratan mutu yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya dan sistem mutu tersebut dipelihara.

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAOT dan pengawasan terkait.

Pabrik Pembuat Penerima Kontrak

Pabrik pembuat yang melakukan beberapa aspek pembuatan untuk kepentingan pabrik pembuat pemberi kontrak.

Pengawasan Mutu

Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

Pengawasan Proses

Lihat Pengawasan-Selama-Proses

Pengawasan-Selama-Proses (atau Pengawasan Proses)

Pemeriksaan yang dilakukan selama produksi untuk memantau dan, bila perlu, untuk menyesuaikan proses dan/atau untuk memastikan produk antara atau BAOT memenuhi spesifikasinya.

Pengerjaan Ulang

Pengenaan suatu produk antara atau BAOT yang tidak sesuai standar atau spesifikasi terhadap satu atau lebih tahap pengolahan yang berbeda dari proses pembuatan yang telah ditentukan untuk memperoleh produk antara atau BAOT dengan mutu yang dapat diterima (misal: kristalisasi ulang dengan suatu pelarut yang berbeda).

Pengesahan (Tanda Tangan)

Catatan perorangan yang melakukan suatu kegiatan atau pengkajian tertentu. Catatan ini dapat berupa paraf, tanda tangan, stempel pribadi atau tanda tangan elektronik yang diotentikkan dan aman.

Pengolahan Ulang

Mengembalikan produk antara atau BAOT yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan mengulangi suatu tahap kristalisasi atau manipulasi kimiawi atau fisis lain yang tepat (misal: distilasi, filtrasi, kromatografi, penggilangan) yang menjadi bagian dari proses pembuatan yang telah ditetapkan. Kelanjutan suatu tahap proses setelah suatu pengujian selama-proses yang menunjukkan bahwa tahap tersebut tidak sempurna, dianggap sebagai bagian dari proses yang normal dan bukan pengolahan ulang.

Produk Antara

Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses sebelum menjadi BAOT. (Catatan: Pedoman ini hanya ditujukan untuk produk antara yang diproduksi setelah industri menetapkan titik di mana produksi BAOT dimulai).

Produk Obat Tradisional

Bentuk sediaan dalam pengemas akhir yang dimaksudkan untuk pemasaran.

Produksi

Semua kegiatan yang terlibat dalam pembuatan BAOT mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan BAOT.

Profil Impuritas

Suatu gambaran impuritas yang teridentifikasi dan tidak teridentifikasi yang terdapat dalam suatu BAOT.

Prosedur

Suatu uraian terdokumentasi tentang rangkaian kegiatan yang harus dilakukan, tindakan pengamanan yang harus diambil dan tindakan yang harus dilaksanakan secara langsung atau tidak langsung yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAOT.

Protokol Validasi

Suatu rencana tertulis yang menyatakan bagaimana validasi akan dilakukan dan menjelaskan kriteria keberterimaan. Sebagai contoh, protokol untuk suatu proses pembuatan: mengidentifikasi peralatan proses, parameter proses/rentang kegiatan kritis, karakteristik produk, pengambilan sampel, data pengujian yang harus dikumpulkan, jumlah validasi yang dikerjakan dan hasil pengujian yang dapat diterima.

Purifikasi

Proses di mana hasil fermentasi dipisahkan dari impuritasnya sehingga menghasilkan produk murni.

Separasi

Metode untuk mengubah suatu campuran menjadi dua atau lebih produk yang berbeda.

Spesifikasi

Suatu daftar pengujian, acuan metode analisis dan kriteria keberterimaan yang sesuai berupa limit numerik, rentang atau kriteria lain untuk pengujian yang diuraikan. Daftar tersebut menetapkan seperangkat kriteria yang hendaklah dipenuhi suatu bahan agar dipertimbangkan dapat diterima untuk tujuan penggunaannya. “Kesesuaian dengan spesifikasi” berarti bahwa ketika bahan diuji menurut metode analisis terdaftar, akan memenuhi kriteria keberterimaan terdaftar.

Sistem Komputer

Suatu kelompok komponen perangkat keras dan perangkat lunak terkait, dirancang dan dirakit untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik atau kelompok fungsi.

Sistem Komputerisasi

Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

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 penjagaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Studi Stabilitas Pascapemasaran (*On-going*)

Serangkaian uji yang didesain untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tersebut tetap dan dapat diharapkan untuk tetap sesuai dengan spesifikasi pada kondisi penyimpanan yang tercantum pada penandaan.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang dicantumkan pada wadah/label BAOT yang menunjukkan waktu di mana BAOT diharapkan untuk tetap berada dalam batas spesifikasi masa simpan yang telah ditetapkan jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan dan setelah tanggal tersebut tidak boleh digunakan.

Tanggal Uji Ulang

Tanggal di mana suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih sesuai untuk digunakan.

Unit Mutu

Suatu unit organisasi yang independen dari produksi yang memegang tanggung jawab baik Pemastian Mutu maupun Pengawasan Mutu. Unit tersebut dapat dalam bentuk terpisah antara unit Pemastian Mutu dan unit Pengawasan Mutu

atau suatu unit yang berdiri sendiri atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasinya.

Validasi

Suatu program terdokumentasi yang memberikan suatu kepastian tingkat tinggi bahwa suatu proses, metode atau sistem tertentu secara konsisten akan memberikan suatu hasil yang memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan sebelumnya.

ANEKS 3

SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL

UMUM/RUANG LINGKUP

1. 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.
2. Pedoman untuk pengambilan sampel pertinggal untuk obat tradisional yang diimpor atau didistribusikan secara paralel juga tercakup dalam Aneks ini.

PRINSIP

3. Sampel diretensi untuk dua tujuan; pertama menyediakan sampel untuk pengujian dan kedua menyediakan spesimen produk jadi. Karena itu sampel dibagi ke dalam 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 simpan 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 kadaluarsa, 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 tradisional yang diproduksi 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.

4. Seperti dijelaskan pada Butir 18-22 dalam Aneks ini, perlu bagi industri obat tradisional, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi. IOT juga perlu menyimpan sampel pembanding dari bets bahan awal (dengan pengecualian tertentu - lihat Butir 23-24, dalam Aneks ini) dan/atau produk antara. Tiap lokasi pengemasan hendaklah menyimpan sampel pembanding dari tiap bets bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak. Penyimpanan bahan pengemas cetak sebagai bagian dari sampel pembanding

dan/atau sampel pertinggal untuk produk jadi dapat diterima.

5. Sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal berlaku sebagai catatan bets produk jadi atau bahan awal dan dapat dievaluasi pada saat misal terjadi keluhan terhadap mutu bentuk sediaan produk, keraguan terhadap pemenuhan persyaratan Izin Edar, pelabelan/kemasan atau laporan farmakovigilans.
6. Catatan ketertelusuran sampel perlu disimpan dan tersedia untuk dikaji oleh Badan POM.

DURASI PENYIMPANAN

7. Sampel pembanding dan sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi hendaklah disimpan sekurangnya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Sampel pembanding hendaklah dikemas dalam kemasan akhir primer atau dalam kemasan menggunakan bahan pengemas yang sama dengan kemasan primer di mana obat tradisional dipasarkan.
8. Kecuali masa penyimpanan lebih lama dipersyaratkan oleh Peraturan Pemerintah, sampel bahan awal (kecuali simplisia, bahan segar, pelarut, gas atau air yang dipakai dalam proses produksi) hendaklah disimpan paling pendek 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 simpan dari produk jadi terkait.

JUMLAH SAMPEL PERTINGGAL DAN SAMPEL PEMBANDING

9. Jumlah sampel pembanding hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada bets sesuai dengan dokumen Izin Edar yang telah dievaluasi dan disetujui oleh Badan POM. Bila perlu dilakukan pengujian, produk dalam kemasan yang utuh hendaklah dipakai. Usulan pengecualian dari hal di atas hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.
10. Di mana berlaku, persyaratan mengenai jumlah sampel pembanding, dan bila diperlukan sampel pertinggal sesuai Pedoman CPOTB hendaklah dipatuhi.
11. Sampel pembanding hendaklah representatif baik bets bahan awal, produk antara maupun bets produk jadi darimana sampel diambil. Sampel lain dapat juga diambil dari bagian proses paling kritis (misal bagian awal atau akhir proses). Bila satu bets dikemas dalam dua atau lebih kegiatan pengemasan yang berbeda, hendaklah diambil minimal satu sampel pertinggal dari tiap kegiatan pengemasan. Usulan untuk pengecualian hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.

12. Hendaklah dijamin bahwa semua bahan analitis dan peralatan untuk melakukan analisis tersedia, atau mudah diperoleh, supaya dapat melakukan seluruh pengujian sesuai spesifikasi sampai satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa dari bets terakhir yang dibuat.

KONDISI PENYIMPANAN

13. Kondisi penyimpanan hendaklah sesuai dengan yang tercantum pada Izin Edar.

PERSETUJUAN TERTULIS

14. Bila Pemegang Izin Edar berbeda dari IOT yang bertanggung jawab untuk pelulusan, tanggung jawab penyimpanan sampel pembanding/ sampel pertinggal hendaklah dijelaskan dalam persetujuan tertulis antara dua pihak sesuai Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Hal ini berlaku juga bila pembuatan dan pelulusan bets dilakukan di lokasi berbeda, maka tanggung jawab menyeluruh dari bets dan pengaturan penanggung jawab untuk mengambil dan menyimpan sampel hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.
15. 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 persetujuan tertulis.
16. Bila pembuatan produk jadi dilakukan di lebih dari satu lokasi, kontrak tertulis merupakan faktor penting dalam pengendalian pengambilan dan lokasi penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal.

SAMPEL PEMBANDING - UMUM

17. Sampel pembanding digunakan untuk analisis, oleh karena itu hendaklah selalu tersedia untuk laboratorium dengan 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 pabrik pembuat produk jadi tersebut.

SAMPEL PERTINGGAL - UMUM

18. Sampel pertinggal hendaklah representatif suatu bets produk jadi seperti yang diedarkan dan mungkin diperlukan untuk pemeriksaan dengan tujuan mengonfirmasi pemenuhan atribut nonteknis dari Izin Edar atau regulasi pemerintah. Sampel pertinggal hendaklah disimpan

di lokasi di mana kepala bagian Pemastian Mutu meluluskan produk jadi.

19. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi pabrik pembuat produk jadi untuk mempermudah Badan POM mengakses sampel.
20. Bila produksi/impor/pengemasan/pengujian/pelulusan bets obat tradisional melibatkan lebih dari satu pabrik pembuat, tanggung jawab penyimpanan sampel pertinggal hendaklah ditetapkan dalam perjanjian tertulis antara semua pihak terkait.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL UNTUK PRODUK IMPOR

21. Bila kemasan sekunder tidak dibuka, maka satu kemasan terkecil original disimpan karena risiko kecampurbauran tidak ada atau kecil.
22. Bila kemasan sekunder dibuka, misal untuk mengganti dus atau brosur, hendaklah diambil satu sampel pertinggal tiap proses pengemasan, karena ada risiko kecampurbauran selama proses pengemasan. Sangat penting untuk dapat mengetahui dengan cepat siapa yang bertanggung jawab bila terjadi kecampur-bauran (pabrik pembuat atau pabrik pengemas ulang) karena ini akan memengaruhi luas penarikan obat tradisional.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI OBAT TRADISIONAL DITUTUP

23. Bila suatu IOT ditutup dan Izin Edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak bets obat tradisional yang belum kedaluwarsa yang diproduksi oleh IOT terkait dan masih beredar. Agar bets tersebut tetap berada di pasar, IOT tersebut hendaklah mempersiapkan secara rinci untuk melakukan transfer sampel pembandingan dan sampel pertinggal (dan dokumen CPOTB 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.
24. Industri yang tidak mampu menerapkan pengaturan yang diperlukan, dapat mendelegasikan kepada IOT lain. Pemegang Izin Edar bertanggung jawab terhadap pendelegasian dan pemberian semua informasi yang diperlukan kepada Badan POM. Di samping itu, sehubungan dengan kelaikan pengaturan yang diusulkan untuk penyimpanan sampel pembandingan dan sampel pertinggal, pemegang Izin Edar hendaklah juga melakukan konsultasi dengan otoritas pengawas obat tiap negara di mana bets yang belum kedaluwarsa dipasarkan.

ANEKS 4 MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP APLIKASI

Aneks ini mengacu pada *ICH Q9* pedoman Manajemen Risiko Mutu dan memberi pedoman pendekatan sistematis terhadap MRM serta kemudahan bagi pemenuhan CPOTB dan persyaratan mutu lain. Ini mencakup prinsip yang digunakan dan beberapa pilihan proses, metode dan perangkat yang dapat digunakan pada saat menerapkan pendekatan MRM secara formal. Lebih lanjut, penerapan MRM untuk menjamin mutu produk dapat mengacu pada *PIC/S Quality Risk Management*, dan *WHO Guidelines on Quality Risk Management* atau pedoman internasional lain terkait.

PENDAHULUAN

1. Beberapa contoh penggunaan MRM di IOT saat ini tersedia, namun terbatas dan tidak mewakili kontribusi penuh yang dapat disediakan oleh manajemen risiko.

Selain itu, sistem mutu telah diakui kepentingannya oleh IOT dan terbukti bahwa MRM merupakan komponen yang bernilai dalam suatu sistem mutu yang efektif.

2. Secara umum telah dipahami bahwa risiko adalah kombinasi probabilitas terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dengan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Namun demikian, sulit mencapai pemahaman bersama di antara berbagai pemangku kepentingan dalam penerapan manajemen risiko, karena masing-masing pihak mungkin memiliki persepsi potensi kerusakanyang berbeda, memberikan nilai probabilitas yang berbeda dan tingkat keparahan yang berbeda bagi tiap kerusakan yang terjadi.

Terkait dengan obat tradisional, walaupun terdapat berbagai pemangku kepentingan, termasuk konsumen dan praktisi kesehatan juga industri dan pemerintah, perlindungan terhadap konsumen melalui pengelolaan risiko mutu terhadap produk mutlak dipertimbangkan sebagai yang terpenting.

3. Pembuatan dan konsumsi obat tradisional 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 mutu

produk tetap konsisten dengan atribut yang digunakan dalam uji klinis.

Pendekatan MRM yang efektif lebih menjamin mutu obat tradisional yang tinggi bagi konsumen melalui usaha proaktif dalam mengidentifikasi dan mengendalikan potensi masalah mutu selama pengembangan dan pembuatan. Selain itu, penggunaan MRM dapat memperbaiki pengambilan keputusan bila muncul masalah mutu.

MRM yang efektif dapat memfasilitasi pengambilan keputusan yang lebih baik dengan informasi yang lebih lengkap. Hal tersebut dapat meningkatkan keyakinan Badan POM akan kemampuan perusahaan dalam menangani potensi risiko, sehingga dapat bermanfaat pada tingkat dan rentang pengawasan Badan POM.

4. Tujuan pedoman ini adalah memberikan pendekatan sistematis terhadap MRM. Pedoman ini berfungsi sebagai fondasi atau sumber dokumen independen, namun mendukung dokumen *ICH Quality* yang lain. MRM juga melengkapi praktik mutu (*quality practices*), persyaratan, standar, dan pedoman mutu yang ada di lingkungan IOT dan Pemerintah. Pedoman ini secara spesifik memberikan prinsip dan beberapa perangkat MRM yang memungkinkan pengambilan keputusan yang efektif dan konsisten berdasarkan penilaian risiko, baik oleh Pemerintah maupun Industri, terkait mutu bahan aktif dan produk jadi obat tradisional sepanjang siklus-hidup produk.

Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk membuat tuntutan baru di luar persyaratan yang berlaku.

5. Tidak selalu perlu dan tepat menggunakan proses manajemen risiko yang formal (menggunakan metode yang telah diketahui dan/atau prosedur internal seperti prosedur tetap). Penggunaan proses manajemen risiko informal (menggunakan metode empiris dan/atau prosedur internal) juga dapat dipertimbangkan untuk diterima.
6. Penggunaan MRM yang tepat dapat memberi kemudahan, namun tidak meniadakan kewajiban industri untuk memenuhi persyaratan sesuai peraturan yang ditetapkan dan tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara Industri dan Badan POM.

RUANG LINGKUP

7. Pedoman ini menyediakan prinsip dan beberapa contoh perangkat MRM yang dapat diterapkan pada berbagai aspek berbeda pada mutu obat tradisional.

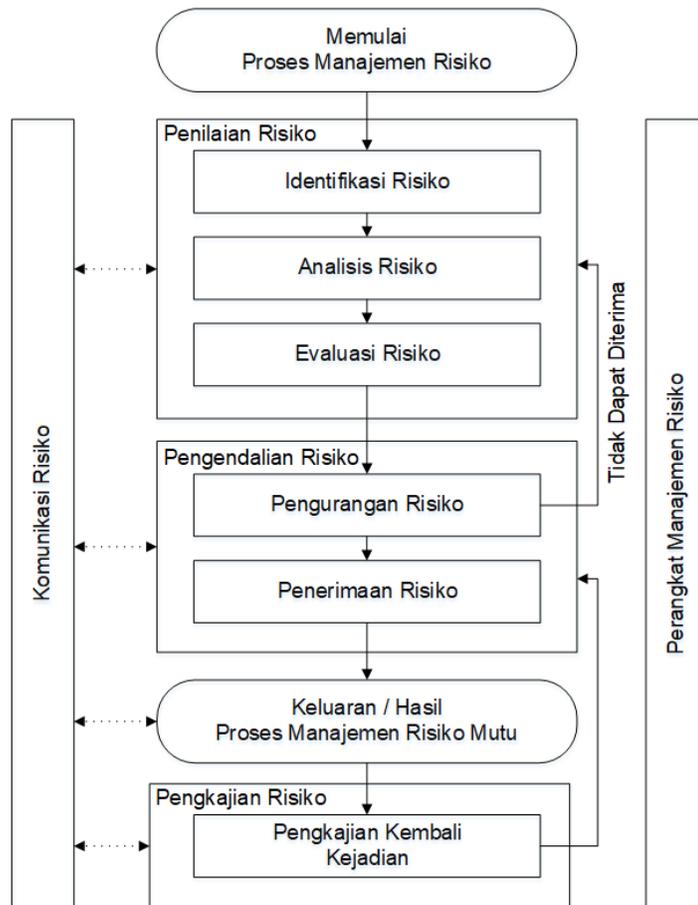
Aspek tersebut mencakup pengembangan, proses pembuatan, distribusi, inspeksi dan pendaftaran/pengkajian proses sepanjang

siklus hidup bahan aktif dan produk jadi obat tradisional, (termasuk penggunaan bahan awal, pelarut, eksipien, bahan pengemas dan label produk jadi).

PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

8. Dua prinsip utama dalam MRM adalah:
 - a) evaluasi risiko terhadap mutu hendaklah berdasarkan pengetahuan ilmiah dan dikaitkan dengan perlindungan konsumen sebagai tujuan akhir; dan
 - b) tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi MRM hendaklah setara dengan tingkat risiko.

PROSES UMUM MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)



Gambar 1. Proses Manajemen Risiko Mutu (MRM)

9. MRM adalah proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu obat tradisional sepanjang siklus-hidup. Model untuk MRM 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 kokoh (*robust*) akan menyatukan pertimbangan semua elemen pada tingkat detail setara dengan risiko yang spesifik.
10. Simpul keputusan tidak ditunjukkan dalam diagram di atas karena keputusan dapat terjadi pada tahap manapun di dalam proses.

Keputusan dapat kembali ke langkah sebelumnya dan mencari informasi lebih lanjut, untuk menyesuaikan model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang keputusan tersebut.

Catatan : “tidak dapat diterima” dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada perundang-undangan, peraturan, atau standar, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

Tanggung Jawab

11. Aktivitas MRM biasanya, tetapi tidak selalu, dilakukan oleh tim interdisipliner. Ketika tim dibentuk, hendaklah disertakan tenaga ahli dari bidang yang sesuai (misal unit mutu, pengembangan bisnis, teknik, registrasi, produksi, penjualan dan pemasaran, bidang legal, statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses MRM.
12. Pengambil keputusan hendaklah:
 - a) bertanggung jawab untuk mengoordinasi MRM lintas fungsi dan departemen dalam organisasi mereka; dan
 - b) memastikan bahwa proses MRM telah ditetapkan, disosialisasikan dan ditinjau serta memiliki sumber daya yang memadai.

Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu (MRM)

13. MRM hendaklah mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memfasilitasi dan memperbaiki pengambilan keputusan secara ilmiah terkait risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses MRM mencakup hal berikut:
 - a) tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko;
 - b) kumpulkan latar belakang informasi dan/atau data potensi bahaya, kerusakan atau dampak pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko;
 - c) tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan;
 - d) tetapkan tenggat waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

Penilaian Risiko

14. Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan uraian jelas penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan. Ketika risiko yang dimaksud telah ditetapkan dengan baik, perangkat manajemen risiko yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk menjelaskan

risiko yang dipersoalkan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menetapkan risiko secara jelas pada penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:

- a) Apa yang mungkin salah?
- b) Seberapa besar probabilitas menjadi salah?
- c) Apa konsekuensinya (tingkat keparahan)?

15. **Identifikasi risiko** adalah informasi yang digunakan secara sistematis untuk mengidentifikasi bahaya menyangkut risiko yang dipersoalkan atau deskripsi masalah. Informasi terdiri dari riwayat data, analisis secara teoretis, opini yang ada dan pertimbangan pemangku kepentingan. Identifikasi risiko dengan mengajukan pertanyaan “Apa yang mungkin salah?”, termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi. Hal ini merupakan dasar untuk langkah selanjutnya dalam proses MRM.
16. **Analisis risiko** adalah estimasi terhadap risiko terkait bahaya yang diidentifikasi. Hal tersebut merupakan proses kualitatif atau kuantitatif dari kaitan antara kemungkinan kejadian dan tingkat keparahan kerusakan. Dalam beberapa perangkat manajemen risiko, kemampuan mendeteksi kerusakan juga faktor dalam mengestimasi risiko.
17. **Evaluasi risiko** membandingkan risiko yang sudah diidentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditentukan. Evaluasi risiko mempertimbangkan kekuatan bukti dari tiga pertanyaan dasar di atas.
18. Dalam melakukan penilaian risiko yang efektif, ketangguhan data sangat penting karena hal tersebut menentukan mutu hasil. Pengungkapan asumsi dan sumber yang layak atas ketidakpastian akan menambah kepercayaan terhadap hasil dan/atau membantu mengidentifikasi keterbatasannya.

Ketidakpastian disebabkan oleh kombinasi dari pengetahuan yang tidak lengkap tentang proses dan variabilitas baik yang terduga maupun yang tidak terduga.

Sumber yang khas atas ketidakpastian termasuk kesenjangan dalam pengetahuan ilmu kefarmasian dan pemahanan proses, sumber kerusakan (misal: kegagalan proses, sumber variabilitas) dan probabilitas pendeteksian masalah.

19. Hasil penilaian risiko dapat berupa perkiraan kuantitatif risiko ataupun deskripsi kualitatif tentang rentang risiko. Jika risiko diungkapkan secara kuantitatif, gunakan probabilitas numeris. Sebagai alternatif, risiko dapat diungkapkan menggunakan pendeskripsi kualitatif, seperti “tinggi”, “sedang” atau “rendah”, yang hendaklah didefinisikan serinci mungkin. Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut pendeskripsi peringkat risiko.

Dalam penilaian risiko secara kuantitatif, estimasi risiko memberikan kemungkinan konsekuensi spesifik, dengan menetapkan sebelumnya kondisi yang akan menimbulkan risiko. Jadi, perkiraan risiko secara kuantitatif berguna untuk konsekuensi tertentu pada suatu waktu.

Cara lain, beberapa perangkat manajemen risiko menggunakan sebuah pengukuran risiko relatif untuk mengombinasikan tingkat yang berjenjang dari tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan. Tahap antara dalam proses pemberian skor terkadang dapat menggunakan estimasi risiko kuantitatif.

Pengendalian Risiko

20. Pengendalian risiko mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko hendaklah sebanding dengan signifikansi risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.
21. Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:
 - a) Apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
 - b) Apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
 - c) Apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
 - d) Apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?
22. **Pengurangan risiko** fokus pada proses mitigasi atau menghindarkan risiko mutu bila melampaui tingkat yang ditetapkan (dapat diterima) (lihat Gambar 1. Pengurangan risiko mungkin termasuk tindakan yang diambil untuk memitigasi tingkat keparahan dan probabilitas kerusakan. Proses yang memperbaiki kemampuan mendeteksi bahaya serta risiko mutu mungkin dapat juga digunakan sebagai bagian dari strategi untuk mengendalikan risiko. Implementasi tindakan pengurangan risiko dapat memunculkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada. Karena itu, mungkin perlu meninjau ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.
23. **Penerimaan risiko** adalah suatu keputusan untuk menerima risiko. Penerimaan risiko dapat menjadi sebuah keputusan formal untuk menerima sisa risiko atau hal tersebut dapat menjadi keputusan pasif

di mana sisa risiko tidak ditetapkan. Bagi beberapa tipe kerusakan, bahkan penerapan MRM terbaik pun mungkin tidak dapat menghilangkan risiko secara keseluruhan. Dalam keadaan seperti ini, mungkin dapat disetujui bahwa strategi MRM yang sesuai telah diterapkan dan risiko mutu tersebut dikurangi sampai pada suatu tingkat tertentu (yang dapat diterima). Tingkat (tertentu) yang dapat diterima ini akan bergantung pada berbagai parameter dan hendaklah diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

Komunikasi Risiko

24. **Komunikasi risiko** adalah proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pembuat keputusan dan pihak lain. Pihak terkait dapat mengomunikasikan pada tingkat mana saja dari proses manajemen mutu (lihat Gambar 1: garis putus-putus). Hasil akhir proses MRM hendaklah dikomunikasikan dengan benar dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh). Komunikasi mungkin melibatkan pihak yang berkepentingan; misal, industri dengan Badan POM, industri dengan konsumen, internal perusahaan, internal industri atau internal Badan POM, dll.

Cakupan informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, kemampuan mendeteksi atau aspek risiko lain terhadap mutu. Komunikasi tidak perlu dilakukan untuk masing-masing dan tiap penerimaan risiko. Komunikasi antara industri dan Badan POM terkait keputusan MRM mungkin dilaksanakan melalui jalur yang ada seperti yang ditetapkan dalam regulasi dan pedoman yang berlaku.

Pengkajian Risiko

25. Manajemen risiko hendaklah menjadi bagian dari proses manajemen mutu yang berkesinambungan. Hendaklah diterapkan mekanisme untuk mengkaji atau memantau kejadian.
26. Hasil proses manajemen risiko hendaklah dikaji untuk memperhitungkan pengetahuan dan pengalaman baru. Ketika proses MRM dimulai, proses tersebut hendaklah dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan awal MRM, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar masalah dari investigasi kegagalan, penarikan obat). Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko. Pengkajian risiko dapat mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

METODOLOGI MANAJEMEN RISIKO

27. MRM mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. Pendekatan ini menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta keberulangan dalam menyelesaikan langkah proses MRM berdasarkan pengetahuan termutakhir tentang penilaian probabilitas, tingkat keparahan dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko.
28. Biasanya, risiko mutu telah dinilai dan dikelola melalui berbagai cara yang informal (empiris dan/atau prosedur internal) berdasarkan misal, kumpulan data observasi, tren, dan informasi lain. Pendekatan seperti ini selalu memberikan informasi berguna yang dapat mendukung isu seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya.
29. Di samping itu, IOT dan Badan POM dapat menilai dan mengelola risiko dengan menggunakan perangkat manajemen risiko dan/atau prosedur internal (misal, prosedur tetap).

Berikut ini adalah hanya beberapa daftar dari perangkat tersebut:

- a) metode fasilitasi dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets, dll*);
 - b) *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*;
 - c) *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)*;
 - d) *Fault Tree Analysis (FTA)*;
 - e) *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*;
 - f) *Hazard Operability Analysis (HAZOP)*;
 - g) *Preliminary Hazard Analysis (PHA)*;
 - h) penyaringan dan pemeringkatan risiko; dan
 - i) perangkat statistik pendukung.
30. Perangkat tersebut mungkin sesuai untuk digunakan di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif dan produk jadi obat tradisional. Metode MRM dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian Risiko Probabilistik). Pemakaian gabungan memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi penerapan prinsip MRM.
 31. Tingkat keketatan dan formalitas MRM hendaklah merefleksikan pengetahuan yang ada dan sepadan dengan kompleksitas dan/atau tingkat kekritisannya masalah yang dituju.

INTEGRASI MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM) KE DALAM KEGIATAN INDUSTRI DAN BADAN POM

32. MRM adalah suatu proses yang menunjang pengambilan keputusan praktis dan berdasarkan kajian ilmiah bila diintegrasikan ke dalam sistem mutu.

Seperti yang telah diuraikan pada Pendahuluan, penggunaan MRM yang tepat tidak meniadakan keharusan IOT untuk mematuhi persyaratan Badan POM. Namun, MRM yang efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik, lebih informatif dan lebih meyakinkan Badan POM bahwa industri mampu mengelola risiko potensial dan dapat memengaruhi tingkat dan jangkauan pengawasan langsung Badan POM. Sebagai tambahan, MRM dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.

33. Pelatihan personel IOT dan Badan POM dalam proses MRM menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan hasil MRM.
34. MRM hendaklah diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.
35. Contoh penggunaan untuk IOT dan Badan POM:
a) Manajemen Mutu
36. Beberapa contoh penggunaan untuk kegiatan dan aktivitas IOT:
a) pengembangan;
b) fasilitas, peralatan dan sarana penunjang;
c) pengelolaan material;
d) produksi;
e) pengujian di laboratorium dan uji stabilitas; serta
f) pengemasan dan pelabelan.
37. Contoh penggunaan untuk fungsi pengawasan Badan POM:
a) aktivitas inspeksi dan penilaian.

GLOSARIUM

Analisis Risiko

Estimasi terhadap risiko dikaitkan dengan bahaya yang telah diidentifikasi.

Bahaya

Sumber potensial kerusakan.

Evaluasi Risiko

Perbandingan risiko yang telah diestimasi untuk memberikan kategori risiko menggunakan skala kuantitatif atau kualitatif untuk menetapkan signifikansi risiko.

Identifikasi Risiko

Penggunaan informasi secara sistematis untuk mengidentifikasi potensi sumber kerusakan (bahaya) dengan mengacu pada risiko yang dipertanyakan atau deskripsi permasalahan.

Kemampuan Mendeteksi

Kemampuan untuk mendapatkan atau menentukan baik keberadaan maupun fakta dari bahaya.

Kerusakan

Kerusakan terhadap kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi akibat kehilangan keamanan, manfaat, dan mutu produk atau ketersediaan produk.

Komunikasi Risiko

Berbagi informasi mengenai risiko dan manajemen risiko antara pembuat kebijakan dan pemangku kepentingan lainnya.

Manajemen Risiko

Proses sistematis yang mengorganisasi informasi untuk mendapatkan keputusan risiko yang harus dibuat dalam proses manajemen risiko. Hal ini terdiri dari identifikasi bahaya dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya tersebut.

Manajemen Risiko Mutu (MRM)

Suatu proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu produk obat tradisional sepanjang siklus-hidup produk.

Penerimaan Risiko

Keputusan untuk menerima risiko.

Penilaian Risiko

Proses sistematis dalam penyusunan informasi untuk mendukung keputusan risiko yang dibuat dalam proses manajemen risiko. Hal tersebut terdiri dari identifikasi bahaya, analisis dan evaluasi risiko yang dikaitkan dengan paparan terhadap bahaya tersebut.

Pengambil Keputusan

Seseorang dengan kompetensi dan otoritas untuk mampu membuat keputusan manajemen risiko mutu yang sesuai dan tepat waktu.

Pengendalian Risiko

Tindakan yang mengimplementasikan keputusan manajemen risiko.

Pengkajian Risiko

Kajian atau pemantauan terhadap hasil proses manajemen risiko dengan mempertimbangkan (bila sesuai) pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Pengurangan Risiko

Tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Pemangku Kepentingan

Pihak, kelompok atau organisasi tertentu yang dapat memengaruhi, dipengaruhi, atau menilai bahwa dirinya sendiri dapat terpengaruh oleh risiko. Pembuat keputusan dapat pula sebagai pemangku kepentingan. Dalam pedoman ini, pemangku kepentingan primer adalah konsumen, tenaga pelayanan kesehatan, pemerintah dan industri.

Risiko

Kombinasi probabilitas kejadian kerusakan, serta keparahan kerusakan tersebut.

Tingkat Keparahan

Pengukuran konsekuensi dari suatu bahaya.

GLOSARIUM

Atribut Mutu Kritis (AMK)/ *Critical Quality Attribute (CQA)*

Sifat dan karakteristik baik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi dalam batas, rentang atau distribusi yang disetujui untuk menjamin mutu produk jadi obat tradisional yang diinginkan.

Audit Mutu

Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

Audit Jejak/ *Audit Trail*

Pemeriksaan metadata berupa catatan informasi penting CPOTB (misalnya perubahan atau penghapusan data terkait CPOTB), yang memungkinkan rekonstruksi aktivitas CPOTB

Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM)

Lembaga Pemerintah Nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan obat dan makanan.

Bahan

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif obat tradisional dan eksipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

Bahan Simulasi

Material yang mendekati perkiraan fisik dan kimia, misal viskositas, ukuran partikel, pH, dll dari produk yang sedang divalidasi.

Bahan Aktif Obat Tradisional (BAOT)

Tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan obat tradisional dan apabila digunakan dalam pembuatan obat tradisional akan menjadi bahan berkhasiat.

Bahan/Produk yang Dipulihkan

Sebagian atau seluruh bahan/produk dari betas sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam betas lain pada tahap produksi tertentu.

Bahan Awal

Semua bahan, baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat, yang berubah atau tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan obat tradisional walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal di dalam produk ruahan.

Bahan Pengemas

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan obat tradisional, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas disebut primer atau sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bahaya

Sumber yang berpotensi menimbulkan kerusakan (pada kesehatan).

Baku Pembanding

Suatu bahan seragam yang otentik untuk digunakan dalam pengujian kimia dan fisika tertentu, yang 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.

Baku Pembanding Primer

Bahan yang diterima secara luas memiliki mutu yang tepat dalam suatu konteks yang ditentukan, yang 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.

Bangunan-Fasilitas

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat tradisional.

Bets

Sejumlah obat tradisional yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan atas suatu perintah pembuatan tertentu. Esensi suatu bets adalah homogenitasnya.

Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB)

Seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

Design Space

Kombinasi dan interaksi multi dimensi dari masukan yang bervariasi, misal atribut mutu bahan dan parameter proses, yang telah dibuktikan memberikan pemastian mutu produk. Bekerja dalam rentang *design space* tidak dianggap sebagai perubahan. Keluar dari rentang tersebut dianggap sebagai perubahan

dan biasanya perlu persetujuan regulator untuk perubahan setelah persetujuan. *Design space* diajukan oleh perusahaan dan memerlukan pengkajian dan persetujuan regulator.

Diluluskan atau Disetujui

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

Ditolak

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

Dokumentasi

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

Eksipien

Suatu bahan, bukan berupa zat berkhasiat, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) untuk:

- a) membantu dalam memproses sistem pengantaran obat tradisional selama pembuatan;
- b) melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat tradisional atau akseptabilitas konsumen;
- c) membantu identifikasi produk jadi; atau
- d) meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan manfaat obat tradisional selama penyimpanan atau penggunaan.

Hasil Nyata

Jumlah sebenarnya yang dihasilkan pada tiap tahap produksi obat tradisional 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 tradisional tertentu.

Hasil Teoretis

Jumlah yang seharusnya dihasilkan pada tiap tahap produksi obat tradisional tertentu, dihitung berdasarkan jumlah komponen yang digunakan, apabila tidak terjadi kehilangan atau kekeliruan selama produksi.

Higiene Perorangan

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

Industri Obat Tradisional (IOT)

Industri yang membuat semua bentuk sediaan obat tradisional

Inspeksi Diri

Audit yang dilakukan oleh orang dalam organisasi sendiri untuk memastikan pemenuhan terhadap CPOTB dan Peraturan Pemerintah.

Izin Edar Obat Tradisional

Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan POM yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta masa simpan dari produk tersebut.

Kalibrasi

Serangkaian tindakan pada kondisi tertentu untuk menentukan tingkat kesamaan nilai yang diperoleh dari sebuah alat atau sistem ukur, atau nilai yang direpresentasikan dari pengukuran bahan dan membandingkannya dengan nilai yang telah diketahui dari suatu acuan standar pada kondisi tertentu.

Kampanye

Rangkaian kegiatan secara berurutan yang bertujuan untuk mencapai suatu target; misal pembuatan beberapa betas dari suatu produk yang sama secara berurutan.

Karantina

Status bahan atau produk yang dipisahkan secara fisik atau dengan sistem tertentu yang efektif, sementara menunggu keputusan apakah diluluskan atau ditolak.

Keadaan Terkendali

Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

Kemasan Luar

Kemasan yang ke dalamnya dimasukkan wadah yang langsung berisi obat tradisional (wadah primer).

Kondisi Terburuk

Suatu kondisi atau kesatuan kondisi yang meliputi batas atas dan bawah dari proses dan kondisi kerja, yang tertuang dalam prosedur tetap yang memberikan kemungkinan kegagalan pada produk atau proses apabila dibandingkan dengan kondisi ideal. Namun kondisi ini tidak harus mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Kontaminasi Silang

Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi Desain (KD)/ *Design Qualification (DQ)*

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa desain yang diusulkan dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Kualifikasi Instalasi (KI)/ *Installation Qualification (IQ)*

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan, bahwa fasilitas, sistem atau peralatan yang diinstalasi atau dimodifikasi memenuhi desain yang telah disetujui dan sesuai rekomendasi industri pembuat.

Kualifikasi Kinerja (KK)/ *Performance Qualification (PQ)*

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, dapat berfungsi secara efektif dan berulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi produk.

Kualifikasi Operasional (KO)/ *Operational Qualification (OQ)*

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

Lot

Bagian tertentu dari suatu batch yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

Manajemen Mutu

Semua aktivitas dari keseluruhan fungsi manajemen yang menentukan kebijakan mutu, sasaran, dan tanggung jawab serta penerapannya melalui antara lain perencanaan mutu, pengendalian mutu, pemastian mutu, dan peningkatan mutu di dalam sistem mutu.

Manajemen Pengetahuan

Pendekatan sistematis untuk mendapatkan, menganalisis, menyimpan dan menyebarluaskan informasi.

Manajemen Puncak

Posisi tertinggi dalam suatu perusahaan (misal *chairman/chairwoman, chief executive officer, managing director, president, executive directors, executive vicepresidents*, dll.) dan bertanggung jawab pada seluruh perusahaan.

Manajemen Risiko Mutu (MRM)

Proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengkomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu obat tradisional sepanjang siklus-hidup produk.

Nomor Bets/Nomor Lot

Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets atau lot, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets atau lot tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Parameter Proses Kritis (PPK)/ *Critical Process Parameter (CPP)*

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis (*Critical Quality Attribute/CQA*), sehingga perlu dipantau atau dikendalikan untuk menjamin bahwa proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Pedoman Budidaya, Panen dan Pascapanen Tanaman Obat (PBPTO)

Pedoman termutakhir yang mengatur tata cara budidaya, panen, dan pascapanen tanaman obat yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan.

Pelulusan Produk

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

Pemasok

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

Pemasok yang Disetujui

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

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dalam menghasilkan suatu obat tradisional, meliputi produksi dan pengawasan mutu, mulai dari pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, proses pengolahan, pengemasan sampai produk jadi untuk didistribusi.

Penarikan Produk

Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari peredaran.

Pencemaran

Kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau ke dalam bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Pendekatan *Bracketing*

Pendekatan validasi berbasis ilmiah dan risiko, misal hanya mencakup bets yang ekstrem dari faktor desain tertentu yang telah sebelumnya ditetapkan dan dipertimbangkan, antara lain kekuatan, ukuran bets dan/atau ukuran kemasan yang diuji selama validasi proses. Desain mengasumsikan bahwa validasi tahap antara tertentu telah diwakili oleh validasi aspek yang ekstrem. Apabila rentang kekuatan akan divalidasi, *bracketing* dapat diaplikasikan bila kekuatan tersebut identik atau sangat terkait dalam komposisi, misal rentang tablet yang dibuat dengan bobot kompresi yang berbeda terhadap granulasi awal yang serupa, atau rentang kapsul yang dibuat dengan mengisi bobot isi yang berbeda dari komposisi dasar yang sama terhadap ukuran cangkang kapsul yang berbeda.

Bracketing dapat diaplikasikan pada ukuran wadah yang berbeda atau pengisian yang berbeda dalam sistem penutupan wadah yang sama.

Pendekatan Tradisional

Pendekatan pengembangan produk dengan rentang operasional dan titik yang ditetapkan untuk parameter proses yang sudah dirancang untuk memastikan keberulangan.

Pengawasan Selama-Proses

Pemeriksaan yang dilaksanakan selama proses produksi untuk memonitor dan bila perlu melakukan penyesuaian parameter proses untuk memastikan produk memenuhi persyaratan spesifikasi. Pemeriksaan lingkungan dan peralatan dapat dianggap sebagai bagian dari pengawasan selama-proses.

Pengemasan

Semua tindakan, termasuk pengisian dan pelabelan, yang dilakukan pada produk ruahan untuk menghasilkan obat jadi.

Pengendalian Perubahan

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

Pengolahan

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

Pengolahan Ulang

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian bets produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

Penyangga Udara

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga “kotak penyangga”. Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Penyimpanan

Penyimpanan obat tradisional dan bahan sampai pada saat digunakan.

Perolehan Kembali

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu bets sebelumnya yang memenuhi kualitas yang ditetapkan ke bets berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

Personel Penanggung Jawab

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

Produk Antara

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

Produk Jadi

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

Produk Kembalian

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

Produk Ruahan

Bahan yang telah selesai diolah dan masih memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi produk jadi.

Produksi

Seluruh kegiatan dalam pembuatan obat tradisional, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan/atau pengemasan ulang, penandaan dan/atau penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

Prosedur

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

Kualitas menurut Desain (KMD)/Quality by Design (QbD)

Suatu pendekatan sistematis (dalam pengembangan produk) yang dimulai dengan mendefinisikan target dan penekanan pada pemahaman proses dan pengendalian proses, berdasar justifikasi ilmiah dan manajemen risiko mutu.

Realisasi Produk

Pencapaian produk dengan atribut mutu yang memenuhi kebutuhan konsumen, otoritas pemerintah serta persyaratan internal pelanggan.

Rekonsiliasi

Perbandingan jumlah teoretis dan aktual dari produk yang dihasilkan atau bahan yang dipakai, termasuk normal variasi yang diperbolehkan.

Risiko

Kombinasi kemungkinan terjadinya peristiwa yang membahayakan, tingkat keparahan dan tingkat deteksi bahaya tersebut.

Ruang Bersih

Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikroba pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Sanitasi

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

Sarana Pendukung

Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

Siklus Hidup Produk

Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal sampai produk tersebut tidak dipasarkan lagi.

Sistem

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud/tujuan yang sama.

Sistem Mutu

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

Sistem Mutu Industri Obat Tradisional (SMIOT)

Sistem manajemen untuk mengarahkan dan mengendalikan Industri Obat Tradisional yang berkaitan dengan mutu.

Sistem Tertutup

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

Spesifikasi

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau produk jadi mengenai sifat kimiawi, fisis dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)/*User Requirement Specification (URS)*

Satu set kebutuhan dari pemilik, pemakai dan teknik yang penting dan cukup untuk membuat suatu desain sistem atau peralatan yang layak untuk memenuhi tujuan dari sistem atau peralatan.

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".

Strategi Pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk terkini guna memastikan kinerja proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait bahan awal serta komponennya, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap

memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap betas dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

Tanggal Uji Ulang

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

Teknologi Analisis Proses (TAP)/ *Process Analytical Technology (PAT)*

Sebuah sistem untuk merancang, menganalisis, dan mengendalikan pembuatan melalui pengukuran *real-time* atribut mutu kritis dari bahan baku, bahan dalam proses dan proses pembuatan, dengan tujuan memastikan mutu produk akhir.

Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan (TKTP)/ *Corrective Action Preventive Action (CAPA)*

Tindakan korektif (*corrective action*) adalah tindakan untuk menghilangkan penyebab ketidaksesuaian yang terdeteksi atau situasi lain yang tidak diinginkan. Tindakan pencegahan (*preventive action*) adalah tindakan untuk menghilangkan potensi penyebab ketidaksesuaian atau potensi situasi yang tidak diinginkan.

Tinjauan Manajemen/ *Management Review*

Rapat formal dan terstruktur yang melibatkan manajemen puncak dan berlangsung secara berkala sepanjang tahun.

Tren

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Validasi

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau sistem, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.

Validasi Konkuren

Validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi konsumen, dimana pelaksanaan protokol validasi dilakukan bersamaan dengan betas validasi yang akan dipasarkan.

Validasi Pembersihan

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan untuk menghilangkan produk sebelumnya atau bahan pembersih yang dipakai pada peralatan sampai batas residu maksimum yang secara sains dianggap aman.

Validasi Proses

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilaksanakan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat secara efektif dan

berulang menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Validasi Prospektif

Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

Verifikasi Pembersihan

Pengumpulan bukti melalui analisis kimia setelah tiap batch/kampanye untuk menunjukkan bahwa residu dari produk sebelumnya atau bahan pembersih telah direduksi hingga di bawah level maksimum produk sebelumnya yang diperbolehkan dan ditetapkan secara ilmiah.

Verifikasi Proses Kontinu/ *Continuous Process Verification*

Pendekatan alternatif terhadap validasi proses dengan pemantauan dan penilaian kinerja proses produksi secara berkelanjutan.

Verifikasi Proses *On-Going/Ongoing Process Verification* (Dikenal juga sebagai Verifikasi Proses Lanjutan/ *Continued Process Verification*)

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses selalu dalam keadaan terkendali selama produksi skala komersial.

Waktu Tunggu Bersih (WTB) / *Clean Hold Time (CHT)*

Batas waktu maksimum peralatan dapat dibiarkan bersih sebelum digunakan.

Waktu Tunggu Kotor (WTK) / *Dirty Hold Time (DHT)*

Batas waktu maksimum peralatan dapat dibiarkan kotor sebelum dibersihkan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO