



BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.623, 2022

BPOM. Cara Pembuatan Obat. Rumah Sakit.
Pedoman.

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR 12 TAHUN 2022

TENTANG

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI RUMAH SAKIT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang :
- a. bahwa untuk menjamin dan memastikan mutu obat yang dibuat di rumah sakit, perlu diatur mengenai cara pembuatan obat yang baik di rumah sakit;
 - b. bahwa pengaturan cara pembuatan obat yang baik di instalasi farmasi rumah sakit dan fasilitas yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik, perlu disesuaikan dengan kebutuhan hukum dalam rangka meningkatkan efektivitas, efisiensi, dan optimalisasi penerapan cara pembuatan obat yang baik di rumah sakit sehingga diperlukan pengaturan tersendiri secara lebih lengkap dan komprehensif;
 - c. bahwa berdasarkan ketentuan pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
 - d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana

dimaksud dalam huruf a, huruf b, huruf c, dan huruf d, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik di Rumah Sakit;

- Mengingat :
1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
 2. 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);
 3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2021 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk Pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 292);
 4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 14 Tahun 2021 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 316);

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI RUMAH SAKIT.

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

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

2. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan Obat dan/atau bahan Obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Obat dan/atau bahan Obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
3. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi atau sarana telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat Obat dan/atau bahan Obat.
4. Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.
5. Manajemen Risiko adalah aplikasi sistematis terhadap kebijakan manajemen mutu, prosedur, serta penerapan sampai tugas penilaian, pengendalian, komunikasi, dan peninjauan risiko.
6. Temuan adalah ketidaksesuaian (*non-conformities*) terhadap suatu ketentuan yang berlaku.
7. Temuan Sistemik adalah Temuan yang terdapat pada seluruh aspek pengelolaan Obat di fasilitas pelayanan kefarmasian, CPOB, cara distribusi obat yang baik, yang dapat menyebabkan kegagalan sistem atau hanya di sebagian aspek pengelolaan Obat di fasilitas pelayanan kefarmasian, CPOB, cara distribusi obat yang baik, namun akan menyebabkan kegagalan beruntun.
8. Petugas adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan Obat dan/atau bahan Obat.
9. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II

PENERAPAN CPOB DI RUMAH SAKIT

Pasal 2

- (1) Pedoman CPOB wajib menjadi acuan bagi Rumah Sakit

yang melakukan kegiatan pembuatan Obat.

- (2) Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan Obat jadi selain produk biologi.
- (3) Kegiatan pembuatan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi seluruh atau sebagian proses dari penerimaan bahan, pengolahan, dan pengemasan hingga menjadi produk jadi yang dilaksanakan oleh instalasi farmasi Rumah Sakit dan fasilitas yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka di Rumah Sakit yang bersangkutan.
- (4) Kegiatan pembuatan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikecualikan untuk kegiatan:
 - a. peracikan atau pencampuran Obat sesuai dengan resep atau instruksi dokter (*compounding*); dan
 - b. penyiapan Obat sesuai dengan resep atau instruksi dokter (*dispensing*).
- (5) Kegiatan *compounding* dan *dispensing* sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dikecualikan untuk sediaan radiofarmaka.

Pasal 3

- (1) Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) meliputi:
 - a. sistem pemastian mutu;
 - b. personalia;
 - c. bangunan dan fasilitas;
 - d. dokumentasi;
 - e. produksi;
 - f. pengawasan mutu;
 - g. pembuatan berdasarkan kontrak;
 - h. penanganan keluhan dan penarikan kembali produk;
 - i. inspeksi diri/audit internal;
 - j. pedoman persyaratan standar untuk pembuatan produk Obat steril;
 - k. pedoman persyaratan standar untuk pembuatan produk Obat cairan, krim, dan salep nonsteril; dan

1. cara pembuatan radiofarmaka yang baik di Rumah Sakit.
- (2) Pedoman CPOB di Rumah Sakit sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 4

- (1) Penerapan Pedoman CPOB di Rumah Sakit sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dibuktikan dengan Sertifikat CPOB.
- (2) Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berlaku untuk Rumah Sakit yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka.
- (3) Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diterbitkan oleh Kepala Badan.
- (4) Penerbitan Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 5

- (1) Pengawasan terhadap penerapan Pedoman CPOB di Rumah Sakit dilaksanakan melalui pemeriksaan oleh Petugas.
- (2) Pengawasan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan oleh Petugas berdasarkan surat perintah tugas yang dikeluarkan oleh Kepala Badan atau pejabat yang berwenang.

BAB III

TINDAK LANJUT HASIL PENGAWASAN

Pasal 6

Tindak lanjut hasil pengawasan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) dapat berupa:

- a. pembinaan teknis; dan/atau
- b. sanksi administratif.

Pasal 7

- (1) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 huruf a merupakan tindakan yang dilaksanakan oleh Petugas dalam rangka pembinaan terhadap penyempurnaan pembuatan Obat di Rumah Sakit.
- (2) Pembinaan teknis sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 huruf a dikenakan apabila berdasarkan hasil pengawasan ditemukan pelanggaran yang termasuk dalam Temuan minor (ringan) dan/atau kurang dari 6 (enam) Temuan mayor (sedang) sehingga diperlukan tindak lanjut di Rumah Sakit.
- (3) Temuan minor (ringan) sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
 - a. tidak menyebabkan penurunan mutu Obat;
 - b. tidak menyebabkan potensi penyimpangan peredaran Obat dari dan/atau ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan;
 - c. bukan merupakan Temuan Sistemik; dan/atau
 - d. tidak menyebabkan risiko terhadap kesehatan.
- (4) Temuan mayor (sedang) sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
 - a. menyebabkan potensi penurunan mutu Obat;
 - b. menyebabkan potensi penyimpangan peredaran Obat dari dan/atau ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan; dan/atau
 - c. merupakan Temuan Sistemik yang mengakibatkan pembuatan Obat menjadi tidak konsisten terhadap ketentuan, standar dan persyaratan.

Pasal 8

- (1) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 huruf b dikenakan apabila berdasarkan pengawasan oleh Petugas ditemukan pelanggaran yang dilakukan oleh

Rumah Sakit terhadap Pasal 2 ayat (1) yang tidak termasuk dalam ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (2).

- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penghentian sementara kegiatan;
 - d. pembekuan Sertifikat CPOB; dan/atau
 - e. pencabutan Sertifikat CPOB.
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 huruf b dikenakan oleh Kepala Badan.
- (4) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a dikenakan jika:
 - a. terdapat 6 (enam) atau lebih Temuan mayor (sedang); dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan sesuai pembinaan teknis.
- (5) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b dikenakan jika:
 - a. terdapat Temuan kritis (berat) dan/atau penyimpangan Peredaran dari/kepada pihak yang tidak memiliki kewenangan; dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan sebelumnya.
- (6) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c dikenakan jika:
 - a. berdasarkan Manajemen Risiko diperlukan pengurangan risiko (*risk reduction*) mutu produk/Obat tertentu dan memerlukan perbaikan fisik/renovasi terhadap Rumah Sakit dengan mempertimbangkan riwayat kepatuhan Rumah Sakit terhadap sanksi yang pernah diberikan; dan/atau
 - b. tidak ada perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebelumnya.
- (7) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf d dikenakan jika:
 - a. tidak ada perbaikan bermakna selama 60 (enam

- puluh) hari kerja sejak sanksi penghentian sementara kegiatan sebagaimana dimaksud pada ayat (6); dan/atau
- b. terbukti melakukan kegiatan pembuatan dalam masa pemberian sanksi perintah penghentian sementara kegiatan sebagaimana dimaksud pada ayat (6).
- (8) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf e dikenakan jika:
- a. tidak ada perbaikan bermakna selama 2 (dua) tahun sejak sanksi pembekuan Sertifikat CPOB;
 - b. terbukti melakukan tindak pidana di bidang Rumah Sakit;
 - c. terbukti melakukan pembuatan dalam masa pemberian sanksi penghentian sementara kegiatan pembuatan sebagaimana dimaksud pada ayat (6);
 - d. pernah diberikan sanksi penghentian sementara kegiatan produksi dan melakukan kembali pelanggaran terhadap peraturan perundang-undangan; dan/atau
 - e. sepanjang data siklus-hidup produk/Obat, terbukti data yang dimiliki tidak lengkap, tidak konsisten, dan tidak akurat secara berulang.

Pasal 9

- (1) Temuan kritis (berat) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (5) huruf a merupakan Temuan ketidaksesuaian terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan baik secara teknis dan/atau administratif yang:
- a. menyebabkan penurunan mutu Obat;
 - b. menunjukkan terjadinya penyimpangan Peredaran Obat dari/ke fasilitas atau pihak yang tidak memiliki kewenangan;
 - c. melakukan kegiatan pembuatan Obat tanpa kewenangan;
 - d. menunjukkan adanya pembuatan Obat ilegal termasuk palsu;

- e. merupakan Temuan Sistemik yang menggambarkan situasi yang berpotensi menghasilkan produk yang tidak memenuhi syarat atau mengakibatkan produk yang tidak memenuhi syarat beredar;
 - f. merupakan Temuan Sistemik yang menggambarkan situasi yang dapat mengakibatkan risiko kesehatan segera atau tersembunyi; dan/atau
 - g. bersifat kecurangan, pemalsuan produk atau data dan informasi.
- (2) Selain harus memenuhi kriteria Temuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pasal 7 ayat (3), dan/atau Pasal 7 ayat (4) kategori Temuan juga dapat ditentukan dengan mempertimbangkan kajian analisis risiko antara lain berupa tingkat keparahan/dampak dan tingkat intensitas/frekuensi/ keberulangan suatu pelanggaran.

Pasal 10

Pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 tidak menghapuskan pengenaan sanksi keperdataan dan/atau sanksi pidana sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB IV

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 11

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 1600) sepanjang mengatur mengenai CPOB pada instalasi farmasi Rumah Sakit dan fasilitas yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka di Rumah Sakit, dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 12

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 20 Juni 2022

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 23 Juni 2022

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

YASONNA H. LAOLY

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 12 TAHUN 2022
TENTANG
PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI
RUMAH SAKIT

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK DI RUMAH SAKIT

PENDAHULUAN

A. TUJUAN

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan panduan Cara Pembuatan Obat yang Baik untuk produk obat yang dibuat di rumah sakit.

B. RUANG LINGKUP

Persyaratan dasar dalam Pedoman ini berlaku untuk pembuatan obat mencakup seluruh atau sebagian proses, mulai dari penerimaan bahan, pengolahan dan pengemasan hingga menjadi produk jadi, jika diperlukan di rumah sakit, sesuai peraturan perundang-undangan. Pedoman ini tidak berlaku untuk kegiatan *compounding* dan *dispensing* di rumah sakit, kecuali sediaan radiofarmaka.

Cara lain selain tercantum dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang dapat memenuhi prinsip dalam Pedoman. Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk membatasi pengembangan sistem alternatif, konsep baru atau teknologi baru yang memberikan tingkat Pemastian Mutu sekurang-kurangnya ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam Pedoman.

C. ACUAN TERHADAP CPOB

Pedoman ini terbagi menjadi 9 Bab utama mengikuti struktur CPOB. Pedoman utama dilengkapi dengan Aneks yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Pedoman ini dan menetapkan aturan umum untuk pembuatan tipe tertentu

dari produk obat seperti produk steril (Aneks 1), dan produk cairan, krim dan salep nonsteril (Aneks 2) dan produk radiofarmaka (Aneks 3). Spesifikasi dalam aturan umum dapat mencakup baik penekanan butir penting dari bagian utama maupun pelengkapan dengan petunjuk yang lebih spesifik bagi situasi khusus yang dicakup dalam Aneks.

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

Pada pedoman ini istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dapat dimodifikasi berdasarkan kajian risiko serta pengetahuan dan teknologi terkini menurut pedoman lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

BAB I

SISTEM PEMASTIAN MUTU

A. PRINSIP

Untuk melindungi kesehatan masyarakat, produk obat harus bermutu tinggi, aman dan efektif. Produk obat harus dibuat sedemikian rupa sehingga sesuai dengan tujuan yang ditetapkan dan mutu obat dapat konsisten sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan. Untuk mencapai tujuan yang dapat diandalkan, seharusnya tersedia sistem pemastian mutu yang dirancang secara komprehensif dan dilaksanakan dengan benar, yang menggabungkan prinsip Cara Pembuatan yang Obat Baik seperti dijelaskan dalam Pedoman ini. Sistem pemastian mutu harus didokumentasikan dan terhadap efektivitasnya dilakukan pemantauan.

B. PEMASTIAN MUTU

1.1 Pemastian mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa produk obat dihasilkan dengan mutu sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Efektivitas dan kesesuaian dari pemastian mutu seharusnya diuji secara teratur.

1.2 Pemastian mutu seharusnya memastikan bahwa:

- a) Produk obat dirancang dan dibuat sesuai dengan pengetahuan terbaru;
- b) Semua kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan dilaksanakan menurut prinsip-prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik;
- c) Produk obat hanya diberikan bila telah diolah, diperiksa dan disimpan dengan benar sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan diluluskan oleh personil yang kompeten dan yang tepat (yaitu Penanggung Jawab atau Petugas Pelulusan);
- d) Tersedia sistem yang memadai untuk memastikan bahwa produk obat diluluskan, disimpan dan ditangani sedemikian rupa agar mutu tetap terjaga selama masa simpan obat dan tanggal kadaluwarsa setelah dibuka;
- e) Sistem dokumentasi tersedia dan dipelihara.

C. CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

1.3 Cara Pembuatan Obat yang Baik adalah bagian dari Pemastian Mutu yang memastikan bahwa produk dibuat secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai.

1.4 Persyaratan berikut ini seharusnya dipenuhi dalam pembuatan produk obat agar diperoleh mutu yang konsisten:

- a) Personil seharusnya memenuhi syarat dan dilatih sesuai dengan fungsi masing-masing. Seharusnya tanggung jawab dan kompetensi yang diperlukan dijabarkan secara jelas;
- b) Bangunan, fasilitas dan peralatan seharusnya sesuai dengan tujuan yang ditetapkan;
- c) Semua proses pemastian mutu seharusnya dinilai terhadap kesesuaian masing-masing dan dijelaskan dengan instruksi dan prosedur yang tepat;
- d) Proses yang berkaitan dengan pembuatan produk obat seharusnya dilakukan sesuai dengan prinsip-prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana dijelaskan dalam pedoman ini. Seharusnya tersedia catatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang diperlukan telah dilakukan. Dokumentasi seharusnya menunjukkan riwayat lengkap produk obat.
- e) Seharusnya tersedia penilaian terhadap mutu produk. Penilaian seharusnya didokumentasikan dan biasanya meliputi:
 - Kajian terhadap dokumentasi pembuatan,
 - Perbandingan hasil tes, hasil monitoring lingkungan dan spesifikasi bila diperlukan,
 - Penilaian dari setiap penyimpangan;
- f) Produk Obat seharusnya diluluskan oleh personil yang kompeten (yaitu Penanggung Jawab atau Personil Pelulusan) setelah dipastikan bahwa produk obat memenuhi semua persyaratan yang ditentukan;
- g) Produk obat, bahan awal dan bahan pengemas seharusnya ditangani dan disimpan agar mutu terjamin selama penyimpanan. Seharusnya tersedia pengkajian terhadap keluhan produk, penyelidikan terhadap penyebab kerusakan mutu, tindakan tepat yang diambil terhadap kesalahan proses pembuatan serta tindakan untuk mencegah keberulangan cacat produk.

D.PENGAWASAN MUTU

1.5 Pengawasan Mutu adalah bagian dari Cara Pembuatan yang Obat Baik yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan awal, bahan pengemas serta produk antara dan produk jadi hanya diluluskan bila mutunya dinyatakan memenuhi persyaratan.

BAB II

PERSONALIA

A. PRINSIP

Sumber daya manusia memiliki peran penting dalam pembentukan dan pemeliharaan sistem pemastian mutu dan pembuatan produk obat yang benar. Oleh sebab itu diperlukan personil yang kompeten dalam jumlah memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tanggung jawab dari tiap personil harus didokumentasikan dan dipahami oleh masing – masing personil. Setiap personil seharusnya memahami prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik dan sistem pemastian mutu serta memperoleh pelatihan awal dan pelatihan berkesinambungan, termasuk mengenai instruksi higiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

B. PERSYARATAN UMUM

- 2.1 Penanggung Jawab bertanggung jawab terhadap mutu produk obat serta pemenuhan Pedoman ini. Beberapa tugas dapat didelegasikan kepada personil yang terqualifikasi (misal tugas pelulusan, tugas pengawasan produksi). Seharusnya ditunjuk seorang wakil bila Penanggung Jawab tidak dapat hadir/ berhalangan.
- 2.2 Penanggung Jawab seharusnya seorang apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai dalam bidang pembuatan obat dan keterampilan manajerial.
- 2.3 Tersedia personil terqualifikasi dalam jumlah memadai sehingga pembelian, penyimpanan, produksi, pengawasan dan pelulusan produk obat dapat dikendalikan sepenuhnya dengan benar.
- 2.4 Tingkat kompetensi personil yang dibutuhkan bergantung pada tugas yang diberikan. Persyaratan dari tiap aktivitas ditetapkan oleh organisasi.
- 2.5 Tersedia struktur organisasi yang menunjukkan struktur pelaporan.

- 2.6 Tugas dan tanggung jawab dari setiap personil, termasuk wakil, seharusnya ditetapkan dalam suatu uraian fungsi atau uraian tugas.

C. PELATIHAN DAN PENDIDIKAN LANJUTAN

- 2.7 Pelatihan seharusnya diberikan kepada setiap personil baru mengenai semua bidang yang terkait dengan pemenuhan tugas mereka.
- 2.8 Pendidikan dan pelatihan berkelanjutan seharusnya juga diberikan kepada setiap personil.
- 2.9 Pendidikan dan pelatihan dapat dilakukan baik di dalam maupun di luar fasilitas dan seharusnya didokumentasikan.

D. HIGIENE

- 2.10 Seharusnya tersedia instruksi perilaku higienis dan cara berpakaian yang tepat serta pelatihan terhadap personil mengenai penerapan hygiene perorangan dan cara berpakaian. Pakaian yang digunakan seharusnya sesuai dan memadai untuk kegiatan yang akan dilakukan.
- 2.11 Seharusnya tersedia metode yang memadai untuk mengurangi risiko kontaminasi produk oleh personil. Tiap personil yang mengidap penyakit menular atau menderita luka terbuka seharusnya memberitahukan kepada Penanggung Jawab, yang kemudian memutuskan apakah personil tersebut laik untuk melakukan aktivitas di area pembuatan atau mengambil langkah-langkah perlindungan khusus yang perlu dilakukan untuk menghindari kontaminasi produk. Bila pengadaan perlindungan yang memadai tidak dimungkinkan, personil tersebut seharusnya tidak dilibatkan dalam segala aktivitas pembuatan.
- 2.12 Seharusnya tersedia jaminan bahwa tidak ada risiko kontaminasi, baik terhadap personil maupun terhadap produk. Seharusnya makan, minum atau merokok hanya diperbolehkan di area tertentu dan dilarang dalam area pembuatan.

2.13 Seharusnya tersedia tindakan pencegahan yang memadai untuk menghindarkan persentuhan langsung antara personil dengan produk. Terhadap produk obat yang memiliki risiko tinggi terhadap kontaminasi mikrobiologi seharusnya dilakukan upaya perlindungan tambahan (misal penggunaan pakaian khusus untuk produk steril).

BAB III
BANGUNAN DAN FASILITAS

A. PRINSIP

Bangunan dan fasilitas seharusnya sesuai untuk kegiatan yang ditetapkan dan seharusnya tidak menimbulkan risiko apapun terhadap mutu produk.

B. PERSYARATAN UMUM

- 3.1 Bangunan dan fasilitas seharusnya dirancang, dibangun, digunakan, dipelihara dan ditingkatkan dengan tepat agar pelaksanaan kegiatan pembuatan dapat dilakukan dengan benar dan memperkecil risiko kesalahan. Kapasitas bangunan dan fasilitas seharusnya memadai untuk memungkinkan alur kerja yang logis dan pemisahan yang tepat antar kegiatan.
- 3.2 Bangunan dan peralatan dengan desain sedemikian rupa serta teknik bekerja hati-hati dan sesuai seharusnya digunakan sehingga memperkecil risiko kontaminasi (misal dari kontaminasi silang atau akumulasi debu dan kotoran). Desain seharusnya memungkinkan pembersihan menyeluruh. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada saat pengambilan sampel, pembersihan peralatan atau pada kondisi tertentu ketika didesinfeksi setelah perbaikan atau perawatan.
- 3.3 Seharusnya tersedia prosedur yang memadai untuk pengendalian serangga dan hewan lain (pengendalian hama).
- 3.4 Aktivitas pencucian dan pembersihan seharusnya tidak menjadi sumber pencemaran.
- 3.5 Area produksi, penyimpanan dan pengawasan mutu seharusnya hanya dapat diakses oleh personil yang berwenang.
- 3.6 Kondisi lingkungan (suhu, kelembaban, cahaya) selama produksi, pengawasan mutu dan penyimpanan (termasuk penyimpanan dingin)

seharusnya ditetapkan, dipantau dan bila perlu dikendalikan. Hasil pemantauan seharusnya didokumentasikan, dinilai dan disimpan. Seharusnya diambil tindakan korektif yang memadai ketika kondisi berada di luar batas yang ditentukan.

3.7 Semua area seharusnya bersih, tertib dan memiliki penerangan yang baik.

C. AREA PRODUKSI

3.8 Seharusnya diadakan pemisahan yang memadai antara area produksi dan kegiatan lain.

3.9 Pemisahan area seharusnya dipertimbangkan untuk bentuk sediaan tertentu (misal fasilitas produksi kering dan basah) dan bila tidak dimungkinkan adanya pemisahan area, seharusnya dilakukan penilaian risiko yang dilakukan beserta tindakan tepat yang perlu diambil sebelum bentuk sediaan yang berbeda ditangani pada saat yang sama.

3.10 Seharusnya tersedia ruangan terpisah untuk produk berbahaya, misal bahan biologi, radiofarmaka, produk darah. Dalam kasus pengecualian, bagi produk tersebut di atas, prinsip produksi secara *campaign* (berturut-turut) di dalam fasilitas yang sama dapat dilakukan bila tindakan pencegahan yang spesifik telah diambil dan setiap penilaian risiko yang diperlukan telah dilakukan.

3.11 Bahan dan produk seharusnya disimpan dan ditangani sehingga memperkecil risiko campur baur dengan bahan atau produk yang berbeda, menghindari kontaminasi silang dan mengurangi risiko kesalahan proses pengolahan.

3.12 Area penimbangan dan pengambilan sampel seharusnya cukup terpisah dengan area pembuatan untuk menghindari kontaminasi silang. Apabila pemisahan area penimbangan dan pengambilan sampel tidak memungkinkan maka dapat dilakukan di area yang sama dengan penilaian risiko.

D. AREA PENYIMPANAN

- 3.13 Area penyimpanan seharusnya memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan pengemas, produk antara dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, atau produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari peredaran. Ruang area penyimpanan memiliki akses terbatas, hanya untuk personil yang berwenang.
- 3.14 Bahan awal dan bahan pengemas seharusnya disimpan di luar area produksi, kecuali cukup terpisah dengan area pembuatan.
- 3.15 Bahan dan produk yang sedang dalam status karantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik dari peredaran seharusnya disimpan pada area terpisah dan area tersebut seharusnya diberi penandaan yang jelas.
- 3.16 Kondisi penyimpanan (misal suhu, kelembaban relatif) yang diperlukan agar tidak mempengaruhi materi atau mutu produk seharusnya ditentukan, dipantau dan diawasi. Kondisi tersebut seharusnya dipertahankan pada seluruh area penyimpanan. Area penyimpanan seharusnya dilengkapi dengan perekam atau perangkat pemantau lainnya yang dapat mendeteksi kondisi penyimpanan sehingga ketika kondisi berada di luar persyaratan, tindakan yang tepat dapat diambil dengan segera.

E. AREA PENGAWASAN MUTU

- 3.17 Secara umum, kegiatan pengawasan mutu seharusnya dilakukan di area khusus kecuali bila tidak dimungkinkan, maka seharusnya tersedia langkah-langkah untuk menghindari kesalahan dan kontaminasi.

F. SARANA PENDUKUNG

- 3.18 Ruang istirahat dan kantin seharusnya dipisahkan dari area lain.

3.19 Toilet, ruang ganti baju dan sarana untuk membersihkan diri seharusnya mudah diakses dan disediakan dalam jumlah yang cukup. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area penyimpanan.

G. PERALATAN

3.20 Peralatan untuk pembuatan produk obat seharusnya didesain, ditempatkan dan dirawat sesuai dengan tujuan yang ditetapkan.

3.21 Peralatan seharusnya dapat dibersihkan dengan mudah secara menyeluruh dan seharusnya disimpan dengan kondisi bersih dan kering.

3.22 Peralatan yang digunakan untuk pengukuran, penimbangan dan pengendalian seharusnya dikalibrasi dan diperiksa fungsinya serta di recalibrasi pada interval waktu tertentu.

3.23 Peralatan yang rusak seharusnya dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

BAB IV DOKUMENTASI

A. PRINSIP

Dokumentasi yang baik dalam bentuk tertulis maupun elektronik merupakan bagian penting dari sistem pemastian mutu. Dokumen yang mudah dimengerti dan ditulis dengan jelas lebih dapat mencegah kesalahan dibandingkan komunikasi lisan dan adanya dokumen dapat menjamin kemampuan telusur dari produk obat yang dibuat.

B. PERSYARATAN UMUM

4.1 Data terkait mutu, termasuk penilaian risiko seharusnya didokumentasikan.

4.2 Istilah dokumentasi mencakup hal-hal di bawah ini khususnya:

a) Spesifikasi

Seharusnya tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal; seharusnya juga tersedia spesifikasi produk antara atau produk ruahan bila diperlukan.

b) Petunjuk khusus produk

Seharusnya tersedia petunjuk pengolahan, pengemasan, pengawasan mutu dan pelulusan untuk menjelaskan komposisi dan spesifikasi semua bahan awal dan bahan lain yang digunakan dan menjelaskan semua kegiatan pengolahan dan pengemasan serta pengujian pengawasan mutu dan pelulusan.

c) Catatan

Seharusnya tersedia dokumen pengolahan, pengemasan dan pengawasan mutu, yang menggambarkan hal-hal terkait mutu dari produk obat selama pembuatan.

d) Prosedur umum dan dokumentasi tambahan

Instruksi pelaksanaan kegiatan standar dan bukti lainnya mendokumentasikan riwayat dan mutu obat. Misal deskripsi dari penerimaan barang, pengambilan sampel, sampel pembandingan untuk obat yang dibuat, pengujian, pelulusan, penolakan, kalibrasi,

pembersihan, desinfektan, perilaku higienis, pelatihan personil, dan pengoperasian peralatan.

- 4.3 Semua spesifikasi, petunjuk dan prosedur seharusnya disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh Penanggung jawab atau oleh personil yang ditunjuk oleh Penanggung Jawab.
- 4.4 Semua dokumen tertulis seharusnya mudah dibaca, jelas, tidak ambigu dan terkini. Dokumen elektronik seharusnya dilindungi dari perubahan oleh personil yang tidak berwenang dan dari kehilangan data. Perhatian terhadap penyimpanan data secara elektronik perlu dijamin selama kurun waktu penyimpanan.
- 4.5 Seluruh dokumen yang ada seharusnya menjamin kemampuan telusur lengkap terhadap proses pembuatan produk obat.
- 4.6 Semua perubahan yang dilakukan terhadap pencatatan pada dokumen seharusnya ditandatangani dan diberi tanggal. Perubahan seharusnya memungkinkan pembacaan informasi semula dan seharusnya alasan perubahan yang jelas dicatat. Hal ini seharusnya diterapkan baik pada dokumen tertulis maupun dokumen elektronik.
- 4.7 Catatan seharusnya disimpan dalam jangka waktu yang cukup untuk memenuhi persyaratan hukum nasional yang berlaku. Dalam kasus apapun, catatan seharusnya disimpan setidaknya sampai satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk jadi terkait. Prosedur dan petunjuk pembuatan seharusnya disimpan setidaknya tiga tahun setelah penggunaannya.

C. DOKUMENTASI UMUM

- 4.8 Produk obat yang tercakup dalam ruang lingkup Pedoman ini biasanya tidak melalui proses pendaftaran ke Badan POM. Oleh karena itu, dokumentasi terkait produk (dokumen produk) mencakup spesifikasi, petunjuk pembuatan dan catatan pembuatan seharusnya disimpan.

- 4.9 Dalam penyusunan dokumen produk tertentu misal spesifikasi, petunjuk dan prosedur, penilaian farmasi terhadap kerasionalan terapi, data keamanan, stabilitas dan desain produk seharusnya dibuat sebelum dilakukan pembuatan produk.
- 4.10 Dokumen produk seharusnya mencakup tinjauan produk (misal data pengujian pengawasan mutu, data stabilitas, data validasi) untuk produk yang disimpan dalam waktu lama berdasarkan *beyond use date* (BUD).

Spesifikasi

- 4.11 Seharusnya tersedia spesifikasi yang disetujui (misal berdasarkan rujukan Farmakope) untuk bahan awal dan bahan kemasan serta produk antara dan produk jadi.
- 4.12 Spesifikasi untuk bahan awal dan pada kondisi tertentu untuk bahan pengemas seharusnya mencakup:
- a) Nama (termasuk rujukan monografi farmakope, bila ada)
 - b) Deskripsi bahan
 - c) Prosedur pengambilan sampel dan pengujian dengan rujukan
 - d) Persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan
 - e) Persyaratan mengenai penyimpanan dan tindakan pencegahan (bila diperlukan)
 - f) Masa simpan
- 4.13 Spesifikasi produk antara atau produk jadi mencakup:
- a) Nama produk
 - b) Deskripsi bentuk sediaan serta kekuatannya
 - c) Formula/komposisi
 - d) Rincian mengenai kemasan
 - e) Persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan
 - f) Kondisi penyimpanan, persyaratan mikrobiologi dan tindakan pengamanan khusus (bila diperlukan)
 - g) Masa simpan

Prosedur

Prosedur Pengolahan

4.14 Prosedur pengolahan seharusnya mencakup:

- a) Nama produk
- b) Deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk
- c) Ukuran bets
- d) Daftar semua bahan awal yang harus digunakan, dengan menyebutkan jenis dan jumlahnya
- e) Pernyataan mengenai hasil yang diharapkan untuk produk antara atau produk jadi
- f) Petunjuk rinci untuk masing-masing tahap pengolahan
- g) Petunjuk untuk semua pengawasan selama-proses dengan batas penerimaannya
- h) Bila perlu, syarat penyimpanan (termasuk untuk produk antara) dan hal-hal yang perlu diperhatikan

Prosedur Pengemasan

4.15 Prosedur pengemasan seharusnya mencakup:

- a) Nama produk
- b) Bentuk sediaan dan kekuatan
- c) Ukuran kemasan
- d) Teks pada label atau contoh label
- e) Daftar semua bahan pengemas yang diperlukan, termasuk jenis, spesifikasi, ukuran dan jumlah
- f) Petunjuk rinci untuk masing-masing tahap pengemasan
- g) Petunjuk untuk pengawasan selama-proses dengan batas penerimaan
- h) Bila perlu, syarat penyimpanan (termasuk untuk produk antara) dan hal-hal yang perlu diperhatikan

Catatan

Catatan Pengolahan dan Pengemasan

4.16 Catatan pengolahan dan pengemasan seharusnya mencakup:

- a) Informasi kualitatif dan kuantitatif dari semua bahan yang digunakan seperti jumlah dan nomor bets, agar mampu telusur.
- b) Identifikasi produk (termasuk nomor bets dan pembuatan formula/komposisi) dan tanggal penyiapan
- c) Informasi tentang semua kegiatan dan pengamatan, seperti dokumentasi pembersihan, penyiapan jalur (*line clearance*), penimbangan, hasil dari tahapan pengolahan antara, pembacaan dan penghitungan, serta pengambilan sampel
- d) Catatan bets untuk pengawasan selama proses dan hasil yang diperoleh
- e) Inisial atau tanda tangan dari personil yang bertanggung jawab pada tahapan pengolahan dan pengawasan yang kritis
- f) Setiap penyimpangan dari prosedur pengolahan yang disetujui
- g) Hasil dari produk jadi
- h) Contoh label yang digunakan
- i) Rekonsiliasi dari label

4.17 Catatan pengolahan akhir seharusnya dinilai, disetujui, ditandatangani oleh Penanggung jawab atau Petugas Pelulusan dan diberi tanggal.

Catatan Pengawasan Mutu

4.18 Catatan pengawasan mutu seharusnya mencakup:

- a) Nama produk
- b) Bentuk sediaan dan kekuatan
- c) Nomor bets
- d) Nama personil yang menyiapkan atau pemasok
- e) Metode pengujian, setiap penyimpangan dari metode seharusnya dijustifikasi
- f) Hasil pengujian, bila pengujian menggunakan pihak ketiga dilengkapi sertifikat analisis (CoA) termasuk tanggal pengujian
- g) Tanggal kedaluwarsa bahan awal
- h) Inisial personil yang melakukan pengujian
- i) Keputusan pelulusan atau penolakan, termasuk inisial dari Penanggung Jawab atau Petugas pelulusan

D. PROSEDUR UMUM DAN DOKUMENTASI TAMBAHAN

4.19 Prosedur tertulis seharusnya tersedia khususnya untuk kegiatan:

- a) Penerimaan, pengambilan sampel, pelulusan bahan awal dan bahan pengemas
- b) Pelulusan dan penolakan produk antara dan produk jadi, termasuk pelulusan darurat (*emergency release*)
- c) Penarikan kembali produk jadi
- d) Kalibrasi dan kualifikasi peralatan (misal autoklaf, alat sterilisasi panas kering, termometer, timbangan, alat penentu titik leleh)
- e) Validasi proses
- f) Pembersihan, disinfeksi dan perawatan fasilitas dan peralatan (misal alat demineralisasi air, peralatan destilasi, pendingin)
- g) Pelatihan personil (misal terkait dengan pelaksanaan perilaku hygiene)
- h) Pengoperasian peralatan, bila perlu
- i) Prosedur untuk pemantauan, termasuk pembuatan tren
- j) Prosedur untuk tindakan yang diambil terhadap penyimpangan dan keluhan
- k) Inspeksi diri

4.20 Seharusnya tersedia catatan terhadap kinerja kegiatan misal dalam dokumentasi bets, formulir khusus atau buku log.

BAB V PRODUKSI

A. PRINSIP

Kegiatan produksi seharusnya menjamin bahwa produk yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu dan seharusnya dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten.

B. PERSYARATAN UMUM

- 5.1 Produksi seharusnya dilakukan oleh personil yang kompeten.
- 5.2 Seharusnya digunakan bahan awal yang disetujui. Identitas, berat dan volume semua bahan awal seharusnya diperiksa secara terpisah oleh personil kedua atau dengan sistem komputerisasi tervalidasi (misal dengan pemeriksaan *barcode*).
- 5.3 Seharusnya tersedia fasilitas dan peralatan serta sistem dan prosedur yang diperlukan untuk mencegah terjadinya campur baur.
- 5.4 Setiap tahapan proses yang telah dilakukan seharusnya dicatat.
- 5.5 Peralatan dan bahan yang digunakan untuk setiap kegiatan seharusnya dengan tujuan penggunaan.
- 5.6 Seharusnya prosedur untuk melindungi produk dan bahan dari kontaminasi mikroba dan kontaminasi lainnya selama proses pembuatan.
- 5.7 Semua produk seharusnya diidentifikasi setiap saat selama pembuatan. Label atau indikasi pada wadah dan peralatan seharusnya harus jelas dan tidak ambigu.
- 5.8 Status ruangan dan peralatan (misal "bersih", "sedang digunakan") seharusnya diberi penandaan yang jelas setiap saat selama pembuatan.

C. PENCEGAHAN TERHADAP KONTAMINASI SILANG

5.9 Seharusnya fasilitas dan peralatan serta sistem dan prosedur yang diperlukan untuk mencegah kontaminasi silang.

D. PENILAIAN RISIKO PRODUK DAN UJI KESESUAIAN

5.10 Seharusnya tersedia penilaian potensi risiko terhadap kesehatan karena adanya kegagalan (misal cacat mutu) yang bervariasi dengan berbagai jenis produk, yang didokumentasikan oleh personil yang kompeten. Potensi risiko ini terutama dipengaruhi oleh:

a) Kemungkinan terjadinya kesalahan.

Contoh:

- Konsentrasi rendah dari bahan aktif sulit larut (terdapat risiko dosis tidak tepat karena pencampuran tidak homogen)
- Risiko pertumbuhan mikroba tinggi
- Periode penyimpanan atau penggunaan panjang (terdapat risiko degradasi kimia atau pertumbuhan mikrobiologi)
- Jenis fasilitas tempat produk dibuat (risiko kontaminasi bila lingkungan kerja tidak dikendalikan)
- Cara kerja yang buruk (risiko kontaminasi atau campur baur)

b) Probabilitas deteksi kesalahan yang mungkin terjadi.

Contoh:

- Kurangnya mekanisme kontrol, misal pemantauan, pengawasan selama-proses dan pengawasan akhir (risiko kesalahan atau cacat tidak terdeteksi).

c) Konsekuensi dari kesalahan yang mungkin terjadi (risiko kesehatan).

Contoh:

- Skala kegiatan (risiko mempengaruhi pasien dalam jumlah lebih besar karena penggunaan yang diperpanjang).
- Jenis dari produk yang dibuat dan rute pemberian, misal sediaan steril untuk aplikasi intravena (risiko kontaminasi mikrobiologi dengan pemberian secara sistemik dan/atau rute pemberian, misal intravena (IV) ke intramuskular (IM) karena kesalahan pelabelan).

- 5.11 Seharusnya dilakukan tindakan yang dibutuhkan untuk mengatasi tindakan yang dibutuhkan untuk mengatasi potensi risiko yang teridentifikasi dan untuk menjamin tercapainya mutu yang diinginkan.
- 5.12 Seharusnya dilakukan penilaian terhadap kebutuhan akan uji kesesuaian tindakan yang diambil, di mana kebutuhan ini tergantung pada potensi risiko yang teridentifikasi.
- 5.13 Apabila dibutuhkan demonstrasi kesesuaian, kualifikasi dan validasi yang terkait seharusnya dilakukan. Prinsip-prinsip kualifikasi dan validasi dijelaskan dalam Pedoman CPOB yang berlaku. Bila proses yang sama diterapkan untuk serangkaian produk (misal pengisian aseptis), pendekatan validasi dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan kinerja dari suatu kasus terburuk dengan memperhitungkan kriteria yang relevan untuk semua produk-produk terkait. Praktek ini disebut "*bracketing*".
- 5.14 Dampak perubahan fasilitas yang terqualifikasi, ruangan dan peralatan, dampak perubahan komposisi atau mutu bahan awal, dan dampak perubahan pada mutu dari proses yang tervalidasi seharusnya dinilai oleh personil yang kompeten terkait kebutuhan dan tingkat kualifikasi ulang atau validasi ulang, sebelum perubahan dilakukan.
- 5.15 Kesesuaian validasi yang sudah dilakukan seharusnya diperiksa pada interval yang sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Bila validasi tidak lagi dapat diterima (misal karena serangkaian perubahan kecil yang secara individual tidak dianggap relevan tetapi ketika dikombinasikan dapat menjadi signifikan), seharusnya dilakukan validasi ulang terhadap proses tersebut.

E. BAHAN AWAL

- 5.16 Bahan awal yang digunakan untuk pembuatan produk obat seharusnya sesuai dengan spesifikasi yang relevan.

5.17 Bahan awal seharusnya disimpan dalam wadah aslinya. Bila dipindahkan ke wadah lain, wadah tersebut seharusnya bersih dan ditandai dengan informasi spesifik dari betas terkait. Mutu seharusnya dijamin selama periode penggunaan. Betas yang berbeda seharusnya disimpan dalam wadah terpisah.

5.18 Tanggal pembukaan pertama seharusnya dituliskan untuk bahan awal yang memiliki tanggal kedaluwarsa pendek setelah dibuka.

5.19 Bahan awal yang telah kedaluwarsa atau yang tidak berlaku seharusnya dihancurkan dan pemusnahannya tercatat.

F. PROSES PENGOLAHAN

5.20 Sebelum proses pengolahan dimulai, seharusnya dilakukan *line clearance* dan diperiksa oleh personel yang kompeten. Masalah yang mungkin timbul seharusnya dilaporkan kepada penanggung jawab.

5.21 Produk antara seharusnya disimpan dalam kondisi yang sesuai dan diberi penandaan jelas.

5.22 Sisa bahan untuk produksi dapat dimusnahkan atau dikembalikan ke dalam stok setelah dilakukan verifikasi. Catatan seharusnya disimpan.

G. BAHAN PENGEMAS

5.23 Bahan kemas hanya dapat digunakan bila sesuai untuk tujuan penggunaannya. Tidak boleh ada risiko produk obat yang berdampak negatif akibat pengaruh wadah dan sistem penutupan. Bila memungkinkan, seharusnya digunakan bahan kemas yang dapat berfungsi sebagai anti-mikroba dan memberi perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal dan kemungkinan kontaminasi.

5.24 Label mencakup informasi berikut:

- a) Nama produk
- b) Bentuk sediaan
- c) Bahan baku aktif dan jumlahnya

- d) Isi (jumlah, misal gram, jumlah tablet, dll)
- e) Nomor Bets
- f) Tanggal kedaluwarsa
- g) Institusi yang memproduksi obat

5.25 Bahan kemasan yang telah kedaluwarsa atau yang tidak berlaku seharusnya dihancurkan dan pemusnahannya tercatat.

H. PROSES PENGEMASAN

5.26 Wadah seharusnya bersih sebelum digunakan.

5.27 Untuk menghindari campur baur atau salah penandaan, penandaan harus segera dilakukan setelah pengisian dan penutupan wadah. Bila tidak, keamanan yang memadai seharusnya tersedia.

I. BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN, DAN DIKEMBALIKAN

5.28 Material dan produk yang ditolak, seharusnya ditandai dan disimpan dalam area yang terpisah.

5.29 Pengolahan kembali dan pemulihan produk yang tidak memenuhi syarat seharusnya dihindari, pengecualian bila disahkan oleh Penanggung Jawab dan seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur operasional tertulis dan prosesnya dicatat. Penilaian Risiko seharusnya dilakukan meliputi kemungkinan dampak terhadap mutu dan tanggal kedaluwarsa produk, serta persyaratan untuk pengujian tambahan.

5.30 Penanggung jawab atau petugas pelulusan produk seharusnya memutuskan apakah akan meluluskan produk yang diolah kembali atau yang dipulihkan setelah menilai setiap dokumentasi yang relevan (dan hasil tes tambahan).

5.31 Produk yang sudah diserahkan dan sudah diluar kendali rumah sakit yang melakukan pembuatan obat, jika dikembalikan seharusnya dimusnahkan.

BAB VI

PENGAWASAN MUTU

A. PRINSIP

- 6.1 Pengawasan mutu memastikan bahwa semua persyaratan yang terkait dengan mutu dipenuhi.
- 6.2 Pengawasan mutu terutama memastikan bahwa pengujian yang relevan telah dilakukan dan produk hanya diluluskan bila telah memenuhi persyaratan mutu.
- 6.3 Pengujian dalam rangka pengawasan mutu seharusnya mempertimbangkan hasil uji stabilitas dan sifat fisik serta seharusnya didasarkan pada penilaian risiko (lihat butir Bahan Awal).
- 6.4 Pengawasan mutu dan kegiatan pelulusan seharusnya terpisah dari kegiatan pembuatan.

B. PERSYARATAN UMUM

- 6.5 Peralatan yang digunakan untuk pengujian seharusnya sesuai dengan tujuan penggunaan.
- 6.6 Semua tindakan seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur yang ditetapkan dan dicatat.
- 6.7 Catatan pengujian seharusnya disimpan setidaknya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa bahan awal atau produk jadi, tergantung mana yang lebih panjang.

C. SAMPLING

- 6.8 Sampel yang diambil untuk analisis seharusnya mewakili bahan yang akan diuji.

- 6.9 Perlu diambil sampel pembanding/sampel pertinggal dalam jumlah yang cukup sebagai rujukan analisis yang diperlukan dan disimpan selama jangka waktu tertentu setelah tanggal kedaluwarsa.

D. PENGUJIAN

Pengujian Bahan Awal

- 6.10 Persyaratan mutu dan metode pengujian seharusnya disesuaikan dengan Farmakope yang berlaku. Sumber Farmakope lain dapat digunakan bila di dalam Farmakope yang berlaku tidak tercantum monografi yang sesuai. Bila tidak ada, seharusnya digunakan juga formularium standar atau yang sudah diakui oleh lembaga yang kompeten. Bila tidak tersedia standar resmi, standar seharusnya ditetapkan berdasarkan investigasi atau literatur khusus, dalam hal ini metode analisis seharusnya divalidasi.
- 6.11 Seharusnya dilakukan penilaian risiko sehingga pengujian bahan baku yang dilakukan dapat memastikan identitas dari tiap wadah. Label dan keabsahan setiap wadah seharusnya diverifikasi. Sertifikat bets dapat dijadikan rujukan hanya bila keandalan produsen atau pemasok telah diverifikasi.
- 6.12 Terhadap bahan awal berupa produk jadi yang telah diluluskan tidak perlu dilakukan pengujian.

Pengujian Produk Jadi

- 6.13 Penilaian risiko yang dilakukan untuk menentukan pengujian obat jadi seharusnya secara khusus mempertimbangkan sifat dan kegunaan produk serta risiko yang terkait dengan proses pembuatan.

Reagen Laboratorium untuk Pengujian

- 6.14 Reagen laboratorium yang disiapkan sebagai stok seharusnya diberi identitas tanggal pembuatan dan tanggal kedaluwarsa.

E. PELULUSAN

6.15 Penanggung Jawab pada prinsipnya bertanggung jawab terhadap mutu produk obat yang dibuat dan diluluskan. Pelaksanaan pelulusan dapat didelegasikan kepada personil lain yang kompeten (misal Petugas Pelulusan).

6.16 Pelulusan produk seharusnya termasuk tindakan verifikasi bahwa produk obat memenuhi spesifikasi yang berlaku dan telah disiapkan sesuai dengan prosedur yang berlaku dan dengan mengikuti prinsip Pembuatan Obat yang Baik yang dijelaskan dalam Pedoman ini.

BAB VII

PEMBUATAN BERDASARKAN KONTRAK

A. PRINSIP

7.1 Berdasarkan peraturan perundang-undangan nasional, pembuatan berdasarkan kontrak oleh rumah sakit dapat mencakup kegiatan-kegiatan yang berkaitan langsung dengan pembuatan (pengolahan, pengemasan atau pengawasan mutu), maupun kegiatan yang tidak berkaitan langsung dengan pembuatan tetapi juga dapat mempengaruhi mutu produk yang dibuat secara signifikan, atau pada setiap hasil uji pengawasan mutu. Kegiatan yang tidak berkaitan langsung dengan pembuatan, yang sering kali dikontrakkan dapat termasuk:

- a) perawatan sistem tata udara, sistem air atau sistem penunjang lainnya
- b) perawatan peralatan utama seperti isolator, lemari *laminar air flow*, sterilisator, timbangan
- c) sterilisasi komponen dan bahan habis pakai seperti pakaian, nampan
- d) pemantauan lingkungan
- e) pemasokan material habis pakai untuk uji mikrobiologi (misal *settle plate*)
- f) penanganan limbah
- g) pengendalian hama

7.2 Setiap kegiatan yang dapat mempengaruhi mutu produk yang dibuat dan dikontrakkan kepada pihak ketiga seharusnya menjadi subyek dari kesepakatan tertulis.

B. PERSYARATAN UMUM

7.3 Kesepakatan tertulis (kontrak) seharusnya menentukan rincian pekerjaan yang akan dilakukan, spesifikasi yang harus dipenuhi dan tanggung jawab masing-masing pihak.

7.4 Kontrak seharusnya disahkan dan ditandatangani oleh penerima kontrak (misal kontraktor pihak ketiga) dan oleh Penanggung Jawab dari pihak pemberi kontrak.

C. PEMBERI KONTRAK

- 7.5 Dalam kontrak, pemberi kontrak seharusnya menentukan dengan jelas kegiatan yang dikontrakkan dan spesifikasi yang ditetapkan.
- 7.6 Pemberi kontrak seharusnya memastikan bahwa Penerima kontrak memiliki kompetensi untuk melaksanakan pekerjaan dengan baik. Penilaian terhadap penerima kontrak, seharusnya ditentukan berdasarkan penilaian risiko yang mencakup bukti bahwa penerima kontrak memenuhi kontrak dan persyaratan legal (misal Cara Pembuatan Obat yang Baik) termasuk apabila diperlukan audit. Audit terhadap penerima kontrak seharusnya dilakukan oleh Penanggung jawab atau seseorang yang ditunjuk oleh Penanggung Jawab.
- 7.7 Setiap laporan yang dibuat oleh penerima kontrak yang meringkas hasil atau pekerjaan yang dilakukan, seharusnya ditinjau secara formal dan disetujui oleh pemberi kontrak sebagai pemenuhan terhadap spesifikasi yang diminta. Tinjauan dan bukti persetujuan formal ini seharusnya dirinci dalam prosedur sistem mutu dan prosedur seharusnya menunjuk personil yang berwenang untuk meninjau dan menyetujui laporan tersebut.

D. PENERIMA KONTRAK

- 7.8 Setiap pekerjaan seharusnya dilakukan sesuai dengan kontrak.
- 7.9 Setiap pekerjaan atau hasil yang tidak sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan seharusnya diberitahukan kepada Penanggung Jawab dari pemberi kontrak.
- 7.10 Penerima kontrak seharusnya tidak mengalihkan pekerjaan yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak kepada pihak ketiga tanpa terlebih dahulu dievaluasi dan disetujui oleh Pemberi Kontrak. Peraturan yang dibuat antara Penerima Kontrak dan pihak ketiga seharusnya memastikan bahwa proses pembuatan dan informasi kritis disediakan

kepada pihak ketiga dengan cara yang sama seperti yang dilakukan pada awalnya antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.

BAB VIII
PENANGANAN KELUHAN DAN PENARIKAN KEMBALI PRODUK

A. PRINSIP

Semua kesalahan, cacat, keluhan dan informasi lain yang berkaitan dengan masalah mutu seharusnya dikaji sesuai dengan prosedur tertulis. Prosedur penanganan produk yang cacat berat, seharusnya disusun secara rinci agar penarikan kembali produk dapat dilakukan secara cepat dan efektif.

B. MASALAH TERKAIT MUTU

- 8.1 Kesalahan, cacat, keluhan dan informasi lain yang menunjukkan adanya masalah terhadap mutu seharusnya diinvestigasi. Langkah yang tepat seharusnya diambil untuk menjamin agar tindakan perbaikan yang dilakukan efektif. Sumber dan jenis kerusakan, tindak lanjut yang diambil, dan pengujian yang dilakukan seharusnya didokumentasikan secara tertulis dan dilampirkan ke dalam Catatan Pembuatan.
- 8.2 Bila produk dilaporkan cacat, maka pemeriksaan apakah produk lainnya juga terpengaruh seharusnya dipertimbangkan dan pengiriman produk seharusnya dihentikan hingga masalah ini sepenuhnya diinvestigasi.

C. PENARIKAN KEMBALI PRODUK

- 8.3 Terhadap produk cacat yang berisiko tinggi untuk kesehatan seharusnya segera dilakukan penarikan kembali dan segera dilaporkan ke otoritas regulatori nasional.
- 8.4 Seharusnya tersedia prosedur tertulis untuk penarikan kembali.
- 8.5 Produk yang ditarik seharusnya diberi identitas dan disimpan di area terpisah untuk menghindari produk kembali disalurkan.
- 8.6 Produk yang ditarik seharusnya dievaluasi dan ditindaklanjuti berdasarkan analisis risiko. Produk yang tidak memenuhi syarat

seharusnya dimusnahkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

- 8.7 Proses penarikan kembali dan pemusnahan produk seharusnya dicatat dan didokumentasikan.

BAB IX
INSPEKSI DIRI/AUDIT INTERNAL

A. PRINSIP

- 9.1 Sistem pemastian mutu, termasuk hal-hal terkait personil, fasilitas, peralatan, dokumentasi, produksi, pengawasan mutu, distribusi produk obat, penanganan keluhan dan pembuatan berdasarkan kontrak, seharusnya diperiksa secara berkala untuk mengevaluasi penerapan prinsip-prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik seperti yang dijelaskan dalam Pedoman ini.
- 9.2 Inspeksi diri/audit internal seharusnya dirancang dengan mempertimbangkan jenis dan kompleksitas kegiatan yang dilakukan dan termasuk dalam rencana inspeksi diri/audit internal tahunan. Seharusnya tersedia catatan dan bukti bahwa tindakan perbaikan yang memadai dilakukan.
- 9.3 Inspeksi diri/audit internal seharusnya dilakukan secara independen dan rinci oleh personil yang kompeten dan ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit.

ANEKS 1
PEDOMAN PERSYARATAN STANDAR
UNTUK PEMBUATAN PRODUK OBAT STERIL

A. PENDAHULUAN

1. Pembuatan produk obat steril meliputi:
 - a) Pembuatan produk yang disterilisasi akhir
 - b) Pembuatan produk secara aseptis

2. Aneks ini berfungsi sebagai suplemen untuk bagian utama dari Pedoman ini dan menetapkan aturan tambahan untuk pembuatan produk obat steril. Bab-bab dalam Aneks ini menyebutkan aturan yang berlaku untuk semua jenis pembuatan produk obat steril yang disebutkan di atas dan bila perlu diikuti dengan sub bab yang berisi pedoman khusus yang berlaku hanya untuk satu kategori produk.

3. Pembuatan produk steril dianggap sebagai produk kategori risiko tinggi, misal karena:
 - a) Meningkatnya potensi kontaminasi mikrobiologi terhadap produk yang dibuat dari lingkungan yang tidak terkendali;
 - b) Tingkat kontaminasi mikroba yang lebih tinggi dari lingkungan yang tidak terkendali;
 - c) Peningkatan risiko infeksi sistemik yang terkait dengan produk yang dibuat di lingkungan yang tidak terkendali.

Pembuatan produk seharusnya dilakukan dalam lingkungan yang terkendali menggunakan prosedur yang dibuat berdasarkan sistem pemastian mutu yang ditetapkan. Hal ini dapat mengurangi risiko yang berkaitan dengan produk steril.

4. Contoh faktor risiko yang lebih spesifik untuk tiap jenis produk adalah:

Radiofarmaka: Bahaya tingkat tinggi untuk operator yang menyiapkan produk dan berisiko tinggi terjadi kesalahan pembuatan.

Irigasi (tidak termasuk obat mata): Durasi pemberian.

Obat mata (misal salep mata) - dengan atau tanpa pengawet: Risiko pertumbuhan mikroba; kompleksitas; risiko kesalahan pembuatan.

Lain-lain (misal produk biologi, faktor VIII): Harus dinilai berdasarkan produk individual.

B. BAGIAN 1

Personil

5. Penanggung Jawab seharusnya memiliki pengetahuan yang relevan dan pengalaman praktis dan teoritis terkini dalam pembuatan produk steril, dan pelatihan yang sesuai.
6. Semua pembuatan produk steril seharusnya dilakukan oleh personil yang terlatih. Semua staf yang bekerja di pengolahan produk steril seharusnya memiliki kewaspadaan penuh terhadap konsekuensi potensial dari penyimpangan pada prosedur yang tervalidasi, demi kepentingan produk dan pasien.
7. Sebelum melakukan pengolahan steril, semua staf seharusnya dilatih dan dinilai kompetensinya. Secara khusus, staf radiofarmaka seharusnya mendapat pelatihan sesuai dengan peraturan yang berlaku terkait radiofarmaka.
8. Semua staf seharusnya mendapatkan pelatihan terkait:
 - a) pengetahuan yang tepat mengenai Cara Pembuatan Obat yang Baik di Rumah Sakit.
 - b) pengetahuan tentang kesehatan dan keselamatan
 - c) kompetensi dalam keterampilan steril yang diperlukan
 - d) pengetahuan dasar tentang kontaminasi mikroba
 - e) pengetahuan tentang instalasi, produk, dan layanan yang diberikan
9. Penilaian berkala terhadap kompetensi masing-masing anggota staf untuk pembuatan produk steril seharusnya dilakukan, dan bila perlu dilakukan revisi atau pelatihan ulang.

Persyaratan khusus untuk kegiatan pembuatan secara aseptis:

10. Orang yang bertanggung jawab terhadap area bersih seharusnya memiliki pemahaman tentang area bersih dan teknologi sarana udara bersih sekaligus pengetahuan menyeluruh dari semua fitur desain tertentu dalam

instalasi farmasi misal sistem ventilasi, posisi dan kelas filter *HEPA*, jenis area kerja, desain isolator, dll.

11. Personil yang terlibat dalam pengolahan produk aseptis, seharusnya memiliki kompetensi spesifik dan keterampilan dalam teknik aseptis. Teknik aseptis seharusnya dinilai secara berkala dengan melakukan simulasi *media fill* (lihat Aneks 1). Justifikasi untuk frekuensi penilaian berkala ini seharusnya didokumentasikan. Hal ini seharusnya dilengkapi dengan pengamatan rutin terhadap teknik aseptis untuk memastikan bahwa operator dapat menyiapkan unit dosis secara tepat dan aman.

C. BAGIAN 2

Bangunan, Fasilitas dan Peralatan

12. Bangunan seharusnya berada di area yang memiliki risiko kontaminasi minimal terhadap bahan atau produk dengan mempertimbangkan proses pembuatan. Dalam hal pembuatan radiofarmaka, tindakan juga perlu dilakukan untuk melindungi operator dari bahan yang ditangani.
Area bersih untuk pembuatan produk steril diklasifikasikan dalam 4 kelas (A, B, C dan D) sesuai dengan karakteristik lingkungan yang diperlukan (lihat Bagian 6). Kelas klasifikasi ruang seharusnya ditentukan sesuai dengan kegiatan yang dilakukan dan produk yang dibuat.
Oleh karena itu, untuk setiap ruang bersih atau deretan ruangan bersih dalam kondisi "operasional" (fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personil yang sedang bekerja) dan "non operasional" (fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personil) seharusnya ditentukan. Penyaringan udara yang tepat (*HEPA filter terminal* untuk kelas A, B, dan C) dan jumlah pertukaran udara yang memadai (lihat Bagian 6) seharusnya didefinisikan untuk mencapai kondisi yang ditentukan. Dalam rangka memenuhi kondisi "operasional", area-area tersebut seharusnya dirancang untuk mencapai kondisi "non operasional" setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 – 20 menit (angka acuan) setelah kegiatan selesai.
13. Pembuatan produk steril seharusnya dilakukan di area bersih yang memiliki ruang penyangga untuk masuknya personil, bahan dan peralatan. Ruang ganti seharusnya dirancang sebagai ruang penyangga.

14. Lokasi dan penggunaan bak cuci seharusnya dipertimbangkan secara hati-hati karena berpotensi menyebabkan kontaminasi mikrobiologi. Bak cuci atau fasilitas cuci tangan seharusnya tidak tersedia dalam ruang pembuatan atau tahap akhir ruang ganti. Bila bak cuci atau fasilitas cuci tangan berada di area yang berdekatan, seharusnya dipantau dan didisinfeksi secara teratur.
15. Standar Prosedur Operational seharusnya dibuat dan diimplementasikan untuk semua peralatan yang digunakan untuk pengolahan.
16. Peralatan seharusnya dikalibrasi secara teratur dan akurasi alat pengukur volume diperiksa.

Persyaratan khusus untuk pembuatan produk yang disterilisasi akhir:

17. Pembuatan komponen dan sebagian besar produk seharusnya dilakukan minimal pada lingkungan kelas D untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan partikel. Ketika ada risiko mikrobiologi yang diluar kebiasaan terhadap produk, misal: karena produk secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba, atau produk didiamkan dalam jangka waktu yang lama sebelum disterilisasi, atau tidak diproses dalam bejana tertutup, pembuatan obat seharusnya dilakukan dalam lingkungan kelas C. Pengisian produk untuk produk yang disterilisasi akhir seharusnya dilakukan dalam lingkungan kelas C. Bila ada risiko diluar kebiasaan dari pencemaran lingkungan, misal karena proses pengisian berjalan lambat atau wadahnya berleher lebar, atau perlu dibuka lebih dari beberapa detik sebelum penyegelan, pengisian seharusnya dilakukan di zona kelas A dengan latar belakang minimal kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi, dan emulsi secara umum seharusnya dilakukan dalam lingkungan kelas C sebelum disterilisasi akhir.

Tabel 2.1 memberikan contoh kegiatan yang harus dilakukan untuk produk dengan sterilisasi akhir dalam berbagai kelas.

Tabel 2.1

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk sterilisasi akhir
A	Pengisian produk, bila ada risiko di luar kebiasaan
C	Pembuatan larutan, bila ada risiko di luar kebiasaan; Pengisian produk
D	Pembuatan larutan dan pembuatan komponen untuk proses pengisian selanjutnya

Persyaratan khusus untuk kegiatan pembuatan secara aseptis:

- Setelah dicuci, komponen seharusnya ditangani minimal di lingkungan kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali ditujukan untuk disterilisasi atau difiltrasi melalui filter mikroba, seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A.

Pembuatan larutan yang akan disterilisasi dengan cara filtrasi seharusnya dilakukan dalam lingkungan kelas C; bila tidak difiltrasi, pembuatan bahan dan produk seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A.

Penanganan dan pengisian produk secara aseptis (prosedur terbuka dan tertutup) seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A dalam *Laminar Flow Cabinet* (LFC) atau isolator bertekanan positif. Ruangan seharusnya memiliki tekanan positif (idealnya 10 - 15 pascal) dan aliran udara relatif terhadap area sekitar dengan kelas yang lebih rendah untuk melindungi produk dari kontaminasi.

Tabel 2.2 memberikan contoh kegiatan pembuatan produk secara aseptis yang dilakukan dalam berbagai kelas.

Tabel 2.2

Kelas	Contoh kegiatan untuk pembuatan produk secara aseptis
A	Pembuatan dan pengisian produk aseptis
C	Pembuatan larutan yang akan difiltrasi
D	Penanganan komponen setelah pencucian

19. Pembuatan di bawah tekanan negatif, memberikan perlindungan pada operator dan lingkungan dari kontaminasi seharusnya hanya dilakukan untuk pembuatan produk farmasi berbahaya (misal radiofarmaka, dan produk darah berlabel radionuklida), ditambah tindakan yang tepat dalam menangani kontaminasi terhadap produk obat (misal mutu udara ruangan latar belakang yang sesuai, sistem ruang penyangga bertekanan positif).

Laminar Flow Cabinets (LFCs) tidak sesuai untuk pembuatan obat berbahaya. Sebagai gantinya, *Biohazard Safety Cabinet* (BSC) seharusnya digunakan, dengan arah aliran udara vertikal ke bawah yang dikeluarkan secara vertikal dari kabinet dan tidak menuju operator serta tidak diresirkulasi.

20. Karena tidak ada sterilisasi akhir pada produk yang dibuat secara aseptis, jumlah mikroba dalam lingkungan di mana produk dibuat merupakan hal yang paling penting. Oleh karena itu lingkungan seharusnya dikendalikan dan hanya personil yang diberi kewenangan yang dapat memiliki akses. Kecuali ada justifikasi yang tepat, lingkungan latar belakang untuk LFC dan BSC seharusnya memenuhi persyaratan kelas B, dan kelas D untuk latar belakang isolator.

Justifikasi untuk kelas lingkungan latar belakang dengan kelas yang lebih rendah seharusnya berdasar pada penilaian risiko yang terdokumentasi dan dilakukan dengan sangat hati-hati. Faktor yang mungkin dapat dipertimbangkan dalam penilaian risiko meliputi:

- a) Waktu antara pembuatan dan penggunaan
- b) Penggunaan sistem tertutup (lihat daftar istilah)
- c) Sifat dan komposisi produk

Tabel 2.3 memberikan gambaran tentang kelas minimal yang direkomendasikan.

Tabel 2.3

	Lingkungan Kerja	Lingkungan Latar Belakang
<i>LFC/BS</i>	Kelas A	Kelas B
<i>C</i>		
Isolator	Kelas A	Kelas D

21. Dalam rangka meminimalkan risiko kontaminasi silang, seharusnya digunakan fasilitas terdedikasi. Ruangan terdedikasi seharusnya tersedia untuk produk berbahaya misal produk biologi, radiofarmaka dan produk darah. Dalam kasus tertentu, prinsip kerja secara *campaign* (berturut-turut) dapat diterima, asal dilakukan tindakan pencegahan dan dilakukan penilaian risiko yang diperlukan.

Pakaian

22. Pakaian dan mutunya seharusnya disesuaikan dengan proses yang dilakukan dan kelas area kerja. Pakaian seharusnya dikenakan sedemikian rupa untuk melindungi produk dari kontaminasi.

Pakaian khusus seharusnya dipakai di area yang digunakan untuk memproses produk darah, radiofarmaka dan virus hidup.

Di bawah ini deskripsi pakaian yang dibutuhkan untuk setiap kelas:

- a) Kelas D: Rambut - dan bila relevan - janggut seharusnya ditutup. Pakaian pelindung reguler, sepatu yang sesuai atau penutup sepatu seharusnya dikenakan. Perlu diambil tindakan pencegahan yang sesuai untuk menghindarkan kontaminasi yang berasal dari bagian luar area bersih.

- b) Kelas C: Rambut, lengan dan, bila relevan, janggut dan kumis seharusnya ditutup. Pakaian model terusan atau celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat, memiliki leher tinggi dan sepatu atau penutup sepatu yang sesuai seharusnya dikenakan. Pakaian kerja ini seharusnya tidak melepaskan serat atau bahan partikulat.
- c) Kelas A/B: Penutup kepala seharusnya menutup seluruh rambut serta – bila relevan – janggut dan kumis; penutup kepala seharusnya diselipkan ke dalam leher baju; penutup muka seharusnya dipakai untuk mencegah penyebaran percikan. Model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat dan memiliki leher tinggi, seharusnya dikenakan. Seharusnya dipakai sarung tangan plastik atau karet steril yang bebas serbuk dan penutup kaki steril atau didisinfeksi. Ujung celana seharusnya diselipkan ke dalam penutup kaki dan ujung lengan baju diselipkan ke dalam sarung tangan. Pakaian pelindung ini seharusnya tidak melepaskan serat atau bahan partikulat dan mampu menahan partikel yang dilepaskan dari tubuh.
23. Pakaian rumah/luar seharusnya tidak dibawa ke ruang ganti yang mengarah ke kelas B dan C. Untuk setiap personil di area kelas A / B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi secara memadai) seharusnya disediakan untuk setiap sesi kerja. Sarung tangan seharusnya secara teratur didesinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan seharusnya diganti setidaknya di setiap sesi kerja.

Persyaratan khusus untuk pembuatan produk aseptis:

24. Pemeriksaan secara visual penting dilakukan untuk memastikan bahwa pakaian dalam kondisi baik dan tidak melepaskan serat. Pemantauan berkala terhadap partikel dan *bioburden* (cawan kontak) seharusnya dipertimbangkan (lihat Bagian 6). Justifikasi untuk frekuensi pengujian periodik seharusnya didokumentasikan.

Frekuensi pencucian seharusnya sesuai dengan kegiatan yang dilakukan dan penggunaan bahan pembersih biosidal atau yang telah melalui iradiasi sinar gamma seharusnya digunakan untuk kelas C dan B.

Pembersihan

25. Area bersih seharusnya dibersihkan secara teratur sesuai dengan prosedur terdokumentasi dan disetujui. Setiap staf yang melaksanakan tugas pembersihan seharusnya mendapat pelatihan termasuk unsur CPOB yang relevan dan pelatihan seharusnya didokumentasikan dan personil dinilai kompetensinya sebelum diizinkan untuk bekerja sendiri.
26. Peralatan yang dikhususkan untuk produk tertentu seharusnya digunakan dan disimpan untuk meminimalkan kontaminasi mikrobiologi.
27. Agen pembersih dan agen desinfektan seharusnya bebas dari mikroorganisme hidup dan yang digunakan di area kelas A dan B seharusnya steril dan bebas spora.
28. Efektivitas pembersihan seharusnya ditunjukkan secara rutin melalui pengambilan sampel permukaan untuk uji mikrobiologi misal cawan kontak atau batang usap (*swab*).
29. Penggunaan agen pembersih sporisidal secara berkala seharusnya dipertimbangkan untuk mengurangi kontaminasi dari mikroba pembentuk spora
30. Bahan pembersih virusidal seharusnya digunakan untuk melakukan dekontaminasi area di mana produk darah atau virus ditangani.
31. Untuk semprotan alkohol steril dan bahan lainnya yang dibawa ke area bersih, seharusnya ditentukan tanggal kedaluwarsa setelah dibuka.

D. BAGIAN 3

Dokumentasi

Umum

32. Pedoman umum CPOB terkait dokumentasi seharusnya berlaku untuk semua sistem mutu terkait dengan pengolahan steril.

33. Instruksi pengolahan dan catatan pengolahan individu seharusnya direproduksi dari format induk yang sesuai dan yang telah disetujui. Sebelum digunakan hasil reproduksi tersebut harus disetujui. Instruksi pengolahan dan catatan pengolahan seharusnya cukup rinci untuk memungkinkan ketertelusuran bahan awal dan komponen untuk membuat audit rekam jejak produk.
34. Catatan pengolahan yang telah lengkap seharusnya disimpan minimal satu tahun setelah tanggal kadaluarsa produk jadi yang terkait.
35. Prosedur pengolahan dan instruksi pengolahan yang sudah tidak berlaku seharusnya disimpan selama minimal lima tahun setelah penggunaannya.
36. Instruksi pengolahan dan catatan pengolahan akan bervariasi untuk tiap jenis produk dan seharusnya dirancang untuk meminimalkan kemungkinan kesalahan transkripsi. Instruksi pengolahan dan catatan pengolahan dapat digabungkan dalam satu dokumen ("lembar kerja"). Dokumentasi pengolahan seharusnya memenuhi persyaratan yang diberikan dalam Bab 4 dari bagian utama pedoman ini.

E. BAGIAN 4

Pengolahan steril

37. Semua tahapan simulasi dalam proses steril seharusnya dikendalikan melalui Standar Prosedur Operasional yang komprehensif untuk memastikan hasil dari proses yang dilakukan adalah produk yang steril sesuai dengan mutu yang dipersyaratkan.
38. Semua proses sterilisasi seharusnya divalidasi. Efektivitas setiap prosedur baru seharusnya divalidasi, dan validasi diverifikasi pada interval waktu yang terjadwal berdasarkan sejarah kinerja atau bila ada perubahan signifikan yang dilakukan terhadap proses atau peralatan.
39. Perhatian khusus seharusnya diberikan bila metode sterilisasi yang diadopsi tidak dijelaskan dalam Farmakope edisi terbaru, atau bila digunakan untuk produk, yang bukan merupakan larutan sederhana atau larutan minyak.

40. Pembuatan produk yang berbeda dengan formulasi yang berbeda, di area kerja yang sama pada saat yang bersamaan seharusnya dihindari. Sebelum memulai kegiatan berikutnya, kegiatan penyiapan jalur (*line clearance*) seharusnya dilakukan, yaitu semua bahan seharusnya disingkirkan dari area kerja untuk mencegah kontaminasi silang dan kecampur-bauran.
41. Bila ada lebih dari satu area kerja di satu ruangan, seharusnya dilakukan penilaian risiko yang terdokumentasi dan langkah yang tepat diambil sebelum produk yang berbeda ditangani pada saat yang bersamaan.

Pembuatan produk sterilisasi akhir

42. Tindakan pencegahan untuk meminimalkan kontaminasi seharusnya diambil selama semua tahap pengolahan.
43. Kontaminasi mikrobiologi pada bahan awal seharusnya minimal.
44. Bahan yang cenderung menghasilkan serat seharusnya seminimal mungkin disimpan di area bersih.
45. Apabila diperlukan, tindakan tertentu seharusnya diambil untuk meminimalkan kontaminasi partikel terhadap produk akhir.
46. Komponen, wadah dan peralatan yang telah dibersihkan seharusnya ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terkontaminasi kembali.

Sterilisasi dengan uap panas

47. Catatan sterilisasi atau salinannya seharusnya tersedia untuk tiap siklus sterilisasi. Catatan ini seharusnya disetujui sebagai bagian dari prosedur pelepasan bets.
48. Agar sterilisasi efektif, seluruh materi seharusnya sesuai dengan perlakuan yang diperlukan dan prosesnya seharusnya dirancang untuk memastikan bahwa sterilisasi telah dicapai. Validasi proses seharusnya dilakukan pada

awal dan kemudian secara rutin, berdasarkan risiko, dan setiap kali dilakukan modifikasi yang signifikan terhadap peralatan atau proses.

49. Pola muatan yang tervalidasi seharusnya ditetapkan. Disarankan bahwa foto atau gambar rinci digunakan dalam prosedur untuk memastikan bahwa muatan dimasukkan dengan cara yang konsisten.
50. Suhu dan tekanan seharusnya dicatat selama siklus sterilisasi dan secara berkala diperiksa melalui tabel uap. Pengukur suhu dan tekanan pada autoklaf seharusnya dipantau dan dicatat selama siklus dan dibandingkan dengan pembacaan grafik.
51. Uji penghilangan udara dan kebocoran chamber seharusnya sering dilakukan pada siklus muatan berpori (*porous load cycles*).
52. Uap bersih seharusnya digunakan untuk uap yang kontak dengan permukaan yang kritis. Uji mutu uap seharusnya dilakukan secara berkala termasuk *superheat*, nilai kekeringan (*dryness value*) dan uji untuk gas tidak terkondensasi (*non-condensable gases*).
53. Indikator *thermal* seharusnya digunakan untuk menunjukkan apakah muatan telah disterilisasi (untuk menghindari campur-baur dengan produk non-steril).

Pengolahan Aseptis

54. Elemen kunci dari proses aseptis meliputi:
 - a) Mempertahankan integritas area pengolahan aseptis, dan perawatan area kerja dan lingkungannya.
 - b) Penanganan dan pembuatan bahan awal, terutama setiap proses desinfeksi
 - c) Masuknya bahan ke area pengolahan.
 - d) Standar teknik pengolahan secara aseptis, termasuk tidak-menyentuh permukaan kritis, penempatan bahan yang benar dalam aliran udara laminar, dan penggunaan peralatan khusus dan sanitasi sarung tangan secara rutin.

- e) Pemisahan dan alur bahan untuk memastikan tidak ada kontaminasi silang atau campur-baur produk.
 - f) Pembuangan produk dan sampah dari area pengolahan.
 - g) Semua pengolahan secara aseptis seharusnya dilakukan oleh staf yang kompeten yang diberi wewenang untuk melakukan pekerjaan mereka oleh Penanggung Jawab.
 - h) Jumlah personil yang ada di ruangan seharusnya dijaga dalam jumlah minimal (tetapi, selama *media fill* jumlah maksimum personil yang diijinkan seharusnya ditetapkan untuk dapat mencerminkan tantangan kondisi terburuk).
 - i) Seharusnya hanya bahan steril yang dibawa ke dalam area kelas A atau B misal cawan papir, batang pengusap (*swab*), dan bahan pembersih. Larutan produk yang tidak steril seharusnya disaring melalui filter steril dari ukuran pori 0,22 mikron (atau kurang) sebelum dibawa ke area Kelas A atau B. bila tidak memungkinkan, tindakan dekontaminasi yang memadai seharusnya dilakukan.
55. Prosedur validasi proses aseptis seharusnya dilakukan dengan menggunakan media cair atau media nutrisi yang sejenis untuk mensimulasikan prosedur aseptis (*media fill*) dan seharusnya dilakukan di awal dan kemudian secara rutin, berdasarkan risiko, dan setiap kali dilakukan modifikasi signifikan terhadap peralatan atau proses. Uji simulasi proses seharusnya semirip mungkin dengan prosedur proses aseptis rutin (termasuk semua manipulasi yang biasanya dilakukan) dan mencakup semua langkah produksi kritis. Pemilihan media pertumbuhan seharusnya dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut.
56. Vial hasil *media fill* seharusnya diinkubasi pada suhu yang sesuai dan membalik wadah secara berkala untuk memastikan terjadi kontak media dengan semua permukaan. Pedoman lebih lanjut diberikan dalam dokumen PIC/S PI 007. Tiap kontaminasi seharusnya diselidiki secara menyeluruh bahkan bila penyebabnya diduga dari integritas wadah.
57. Tiap intervensi yang terjadi selama proses pembuatan seharusnya dicatat pada dokumen pembuatan produk. Seharusnya ada kebijakan intervensi

dengan menyebutkan jenis intervensi yang disetujui dan disimulasikan selama *media fill*.

58. Tanggal kedaluwarsa setelah dibuka dari semua larutan produk ruahan yang digunakan dalam komposisi produk seharusnya dijustifikasi. Produk yang tidak menggunakan pengawet sebagai bahan awal seharusnya tidak digunakan melewati 24 jam setelah pertama dibuka. Bahan seharusnya tiap saat dilindungi terhadap kontaminasi atau kerusakan.
59. Komponen steril sekali pakai seperti filter, jarum, tabung dll seharusnya tidak digunakan lebih dari satu sesi kerja dan seharusnya dibuang pada setiap akhir hari atau sesi.
60. Ketika mengisikan beberapa atau banyak wadah, seharusnya dilakukan uji integritas filter pada tiap betas dan perhatian khusus dilakukan untuk memastikan bahwa *bioburden* maupun volume larutan yang disaring tidak melampaui kapasitas filter. Filter seharusnya kompatibel dengan produk.
61. Transfer bahan ke dalam area kerja Kelas A biasanya dilakukan dengan cara desinfeksi atau sanitisasi bukan dengan sterilisasi, dan oleh karena itu penting untuk memiliki Standar Prosedur Operasional tertulis dan tervalidasi untuk proses ini. Penting untuk memvalidasi metode ini dengan melakukan simulasi untuk menunjukkan bahwa metode yang digunakan dapat menghilangkan organisme dari semua permukaan secara efektif. Penyemprotan dan penyekaan dianggap lebih efektif untuk sanitasi permukaan dibanding hanya penyemprotan.
62. Pembelian komponen yang telah diiradiasi dengan sinar gamma atau komponen steril yang dibungkus dua atau tiga rangkap lebih dianjurkan daripada penyemprotan komponen satu per satu ke dalam area kelas A (misal jarum suntik).
63. Prosedur pembersihan seharusnya secara efektif menghilangkan residu produk dari permukaan area kerja

F. BAGIAN 5

PENGAWASAN MUTU

64. Semua bahan awal, komponen dan bahan kemasan seharusnya diperiksa secara visual sebelum digunakan untuk memastikan bahwa bahan tersebut telah memenuhi spesifikasi yang diperlukan.
65. Bila bahan awal adalah produk obat jadi yang telah terdaftar, maka biasanya tidak diperlukan untuk menguji bahan awal sebelum digunakan, namun untuk beberapa bahan seperti radiofarmaka, mungkin masih diperlukan untuk melakukan beberapa pengujian.
66. Pengujian fisika, kimia dan mikrobiologi dalam rangka pengawasan mutu seharusnya dilakukan berdasarkan pengkajian risiko (lihat Bab 5.10 Bagian Utama dari Pedoman ini) dan seharusnya memenuhi persyaratan dalam Bab 6 Bagian Utama dari Pedoman ini.
67. Sampel untuk pengujian fisika, kimia dan mikrobiologi dapat diperoleh dari:
 - a) Produk yang tidak digunakan
 - b) Sampel tambahan yang khusus disiapkan
 - c) Sampel selama proses yang diambil pada akhir prosedur pencampuran sebelum penyegelan akhir dan sebelum dikeluarkan dari zona kritis.
68. Analisis mikrobiologi pada setiap proses tidak diperlukan. Sebagai alternatif program analisis mikrobiologi dari unit yang diproduksi selama periode waktu tertentu atau program *media fill* reguler (yaitu validasi proses menggunakan media cair) dapat diterima.
69. Tiap pertumbuhan mikroba seharusnya diselidiki dan didokumentasikan dalam suatu laporan penyimpangan.
70. Pengambilan sampel dari wadah akhir setelah selesai persiapan dan sebelum dikeluarkan, dapat menjadi ancaman bagi integritas produk dan karena itu tidak dianjurkan. Namun, wadah yang ditutup oleh peleburan, misal kaca atau plastik ampul, seharusnya memenuhi 100% lolos uji integritas.

71. Laboratorium pengujian seharusnya sepenuhnya memiliki kemahiran secara teknis dalam persyaratan pembuatan produk steril dan memiliki metode analisis tervalidasi untuk melakukan pengujian produk dan sampel. Penanggung jawab seharusnya memastikan bahwa laboratorium pengujian memiliki pengetahuan komprehensif dalam bidang mikrobiologi dan sistem pemastian mutu dikaji secara teratur. Fasilitas pengujian di luar rumah sakit seharusnya diaudit secara teratur.
72. Metode analisis seharusnya mampu sebagai indikator stabilitas (*stability indicating*) dan divalidasi dengan tepat.

G. BAGIAN 6 PEMANTAUAN

73. Selain simulasi *media fill* (lihat Aneks 1), perlu dilakukan pemantauan untuk mendapat bukti bahwa proses, operator dan fasilitas beroperasi di dalam kendali. Pemantauan terdiri dari kegiatan kualifikasi (klasifikasi “non operasional”) dan pemantauan lingkungan unit yang sedang digunakan (pemantauan lingkungan dalam kondisi “operasional”). Untuk aplikasi bidang farmasi, kriteria utama untuk melakukan penilaian pada fasilitas steril adalah risiko kontaminasi mikrobiologi pada produk. Namun, karena ketidaktepatan dan variabilitas dari metode uji secara mikrobiologi, maka dianjurkan untuk melengkapi pengendalian mikroba lingkungan dengan pemantauan fisik yang lebih praktis.
74. Sejauh mana pemantauan perlu dilakukan seharusnya ditetapkan dengan berdasarkan penilaian risiko (lihat Bab 5.10 Bagian Utama dari Panduan ini). Bagian ini mencakup rekomendasi frekuensi pemantauan. Prosedur lokal seharusnya selalu dijustifikasi dan mungkin dapat menyimpang dari rekomendasi ini.

Selain faktor-faktor risiko yang diberikan pada Bab 5 Bagian Utama dari Pedoman ini, hal berikut dapat meningkatkan frekuensi pemantauan (yaitu lebih sering dari yang direkomendasikan dalam bagian ini):

- a) Terdeteksi adanya penyimpangan (misal hasil pemantauan di luar spesifikasi).

- b) Perubahan
- c) Intervensi terhadap lingkungan (misal pekerjaan pembangunan)
- d) Peningkatan beban kerja (tampak lebih banyak kegiatan operasional)

Keadaan yang berpotensi dapat membenarkan pengurangan frekuensi pemantauan (yaitu lebih jarang daripada yang disarankan dalam bagian ini) meliputi:

- a) Penggunaan sistem tertutup selama pembuatan
- b) Obat yang digunakan segera
- c) Produk yang disterilisasi akhir
- d) Penurunan beban kerja (tampak dari berkurangnya kegiatan operasional)

75. Laporan tertulis dari data uji yang menunjukkan hasil penting dan tindakan yang direkomendasikan seharusnya diinformasikan pada semua staf yang terkait dan catatan lengkap disimpan untuk referensi di masa mendatang.

KLASIFIKASI PADA KONDISI “NON OPERASIONAL”

76. Semua area terkait dengan proses pembuatan produk steril seharusnya dikaji oleh Penanggung Jawab terhadap pemenuhan persyaratan area bersih pada kondisi nonoperasional:

- a) Pada *commissioning*
- b) Setelah adanya perubahan atau prosedur perawatan, bila sesuai
- c) Secara rutin pada frekuensi yang disepakati

77. Uji klasifikasi

Frekuensi yang direkomendasikan untuk uji klasifikasi (Tabel 6.1)

<i>Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs)</i>	
Penghitungan partikel	Setiap tahun
Kecepatan udara pada area kerja	Setiap tahun
Pemeriksaan Integritas <i>HEPA filter</i>	Setiap tahun

Isolator:	
Uji fungsional alarm isolator (jika ada)	Setiap tahun
Uji kebocoran isolator	Setiap tahun
Pemeriksaan Integritas <i>HEPA filter</i>	Setiap tahun

PEMANTAUAN LINGKUNGAN “PADA KONDISI OPERASIONAL”

78. Pemantauan berkala terhadap lingkungan, proses, dan produk jadi adalah bagian penting dari pemastian mutu dari semua produk steril yang disiapkan. Standar dan pedoman tersedia untuk banyak aspek fisik dan aspek mikrobiologi (lihat Pedoman CPOB). Penanggung Jawab dan personil kunci seharusnya mengacu dan memiliki pemahaman terhadap dokumen-dokumen tersebut dengan penekanan khusus pada bagian yang berkaitan dengan pengolahan produk steril.
79. Semua hal penting perlu dilampirkan untuk memperoleh hasil yang berarti seperti pemantauan tren, pengaturan standar *'in-house'* (kewaspadaan standar) dan batas bertindak. Informasi seharusnya dinilai secara aktif dan berdasarkan pengetahuan dan bukan hanya didokumentasikan untuk tujuan catatan.
80. Setiap unit seharusnya memiliki program pemantauan lingkungan periodik (misalnya harian, mingguan, bulanan, triwulan, dan tahunan) dengan semua hasil didokumentasikan dan disimpan untuk saat pemeriksaan. Frekuensi pemantauan fisik dan mikrobiologi yang direkomendasikan ditunjukkan sebagai panduan pada Tabel 6.2 dan 6.3. Frekuensi optimum untuk pengujian akan tergantung pada unit secara individu dan kegiatan yang dilakukan. Program pemantauan seharusnya mengonfirmasi bahwa lingkungan memenuhi standar yang sesuai. Hal ini bukan untuk mengurangi tingkat kewaspadaan dari operator dalam memastikan semua peralatan berfungsi dengan tepat.

81. Pemantauan Fisik

Frekuensi pemantauan fisik yang direkomendasikan (Tabel 6.2)

Laminar flow cabinets (LFCs) / Biohazard Safety Cabinets (BSCs)	
Perbedaan tekanan antar ruang	Sebelum bekerja, biasanya setiap hari
Perbedaan tekanan pada <i>HEPA filter</i> (area kerja)	Sebelum bekerja, biasanya setiap hari
Penghitungan partikel	Setiap tiga bulan pada kondisi operasional
Isolator:	
Perbedaan tekanan pada <i>HEPA filter</i>	Sebelum bekerja, biasanya setiap hari
Integritas sarung tangan isolator	Pemeriksaan visual setiap sesi
Uji ketahanan tekanan isolator (dengan sarung yang melekat)	Setiap minggu

82. Pemantauan Mikrobiologi

Frekuensi pemantauan mikrobiologi yang direkomendasikan (Tabel 6.3)

	Lingkungan kerja langsung (zona kelas A)	Lingkungan latar belakang
Cawan papir	Setiap sesi kerja	Setiap minggu
Sarung tangan 5 jari	Setiap akhir sesi kerja	Setiap akhir sesi kerja
Sampel permukaan (usap atau cawan papir)	Setiap minggu	Setiap bulan
Sampel udara	Setiap 3 bulan	Setiap 3 bulan

Pada umumnya produk telah digunakan sebelum ada hasil mikrobiologi yang terkait dengan sediaan, maka pemantauan mikrobiologi berperan sangat penting dan vital dalam mengkonfirmasi bahwa produk tidak

terkontaminasi. Indikasi pertama terjadinya kontaminasi di area kerja adalah mungkin terjadi demam (pireksia) atau sepsis pada pasien. Pemantauan berkala dan pelaporan hasil monitoring dengan segera ke Penanggung Jawab dapat membantu mengurangi kemungkinan ini.

BATAS UJI UNTUK PEMANTAUAN

83. Dibutuhkan analisis yang sangat teliti pada hasil uji mikrobiologi untuk menjelaskan setiap tren yang terjadi. Ketidaktepatan relatif dari metode yang digunakan dan kontaminasi pada tingkat rendah yang terlihat tidak memberikan kondisi untuk mudah dirinterpretasikan. Kewaspadaan standar seharusnya ditetapkan sesuai dengan panduan batas yang diberikan dalam Tabel 6.4 dan 6.5, didasarkan pada persyaratan yang diberikan dalam Aneks 1 Pedoman CPOB. Terjadinya hal yang melampaui kewaspadaan standar sesekali mungkin hanya memerlukan pemeriksaan sistem pengendali. Namun frekuensi dimana batas (limit) terlampaui seharusnya diinvestigasi dan frekuensinya seharusnya rendah. Bila ternyata frekuensi tinggi atau menunjukkan tren yang meningkat, seharusnya diambil tindakan perbaikan.

84. Pemantauan Fisik

Batas Pemantauan Fisik dari area dan sarana yang dikendalikan (Tabel 6.4)

Kelas (Grade)	Jumlah maksimum partikel /m ³ yang diperbolehkan (<i>Maximum permitted number of airborne particles/m³ equal to or above</i>)				Pertukaran udara (jumlah per jam) (<i>air changes (number per hour)</i>)	Kecepatan aliran udara (<i>Air- flow velocity</i>) (m/s +/- 20%)	Perbedaan tekanan terhadap kelas rendah yang berdekatan (<i>Pressure differential to adjacent lowclass room</i>) (Pa)
	Non operasional (<i>at rest</i>)		Operasional (<i>in operation</i>)				
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm			

A	3.520	20	3.520	20	TP N/A	0.45 HLF 0.30 VLF	LFC = TP Isolator = >15
B	3.520	29	352.00 0	2.900	>20	TP (N/A)	>10
C	352.00 0	2.90 0	3.520.0 00	29.000	>20	TP (N/A)	>10
D	3.520.0 00	29.0 00	Tidak ditetap kan (<i>not defined</i>)	Tidak ditetap kan (<i>not defined</i>)	>10	TP (N/A)	>10

Catatan:

TP = Tidak Perlu

LFC = *Laminar Flow Cabinet*

HLF = *Horizontal Laminar Flow*

VLF = *Vertical Laminar Flow*

Untuk tujuan klasifikasi pada zona kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1m³ per lokasi pengambilan sampel. Hal ini akan memastikan bahwa proses klasifikasi tidak terpengaruh oleh pembacaan semu terkait dengan lonjakan listrik, *stray light*, dll. Untuk Kelas A klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4,8 ditentukan oleh batas jumlah partikel dengan ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Untuk Kelas B (nonoperasional) klasifikasi partikulat udara adalah ISO 5 untuk kedua ukuran partikel. Untuk Kelas C, klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional. Untuk Kelas D (nonoperasional), klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8. Untuk tujuan klasifikasi, metodologi EN/ISO 14644-1 menjelaskan jumlah lokasi minimal untuk pengambilan sampel udara dan volume sampel berdasarkan batas ukuran partikel terbesar bagi Kelas kebersihan terkait serta metode untuk mengevaluasi data yang terkumpul.

Untuk tujuan klasifikasi seharusnya dipakai alat penghitung partikel portabel dengan selang pendek untuk pengambilan sampel, karena laju

kehilangan partikel yang lebih tinggi untuk partikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$ apabila menggunakan sistem pengambilan sampel jarak jauh yang menggunakan selang panjang. Pada sistem aliran udara *unidirectional* seharusnya digunakan *sample heads* isokinetis.

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

85. Pemantauan mikroba

Batas mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung (Tabel 6.5)

Kelas	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
	Sampel udara <i>cfu/m³</i>	Cawan papar (dia. 90 mm) <i>cfu/4jam (**)</i>	Cawan kontak (dia. 55 mm) <i>cfu/plate</i>	Sarung tangan 5 jari <i>cfu/sarung tangan</i>
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Catatan:

(*) Nilai rata-rata

(**) Cawan papir dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

ANEKS 2

PEDOMAN PERSYARATAN STANDAR UNTUK PEMBUATAN PRODUK OBAT CAIRAN, KRIM DAN SALEP NONSTERIL

A. PENDAHULUAN

1. Aneks ini merupakan suplemen dari Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) di Rumah Sakit dan menjelaskan aturan umum untuk pembuatan cairan, krim dan salep non-steril. Aneks ini mengatur produk yang dibuat sebagai stok dan tidak mengatur sediaan *extemporaneous*.

B. PRINSIP

2. Cairan, krim, dan salep sangat rentan terhadap mikroba dan kontaminasi lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu tindakan khusus seharusnya diambil untuk mencegah kontaminasi.

C. BANGUNAN DAN PERALATAN

3. Penggunaan sistem tertutup dalam pengolahan dan transfer direkomendasikan dalam rangka melindungi produk dari kontaminasi. Area produksi di mana produk atau wadah terbuka seharusnya diventilasi secara efektif dengan udara tersaring.
4. Area produksi seharusnya tidak digunakan untuk kegiatan lain.
5. Langkah-langkah untuk mengurangi risiko kontaminasi seharusnya diambil dan mencakup:
 - a) Penggunaan pakaian kerja khusus dan penutup rambut
 - b) Apabila terdapat sistem terbuka direkomendasikan tersedia penyaringan udara di lokasi produksi lokal dan digunakan sarung tangan
 - c) Pembersihan segera peralatan setelah digunakan
 - d) Membilas peralatan yang kontak dengan produk menggunakan air murni
 - e) Memastikan bahwa tidak ada residu bahan pembersih dan sanitasi yang tertinggal
 - f) Periksa peralatan bersih dan kering sebelum disimpan
 - g) Peralatan bersih disimpan secara hati-hati

- h) Seluruh bahan yang akan dibawa ke area produksi seharusnya dalam kondisi bersih
 - i) Mensanitasi permukaan kritis dengan alkohol sebelum digunakan
 - j) Periksa wadah dan tutup dalam kondisi bersih dan kering sebelum digunakan
 - k) Wadah produk akhir seharusnya tidak untuk penggunaan ulang
 - l) Pel dan kain seharusnya tidak melepaskan serat, seharusnya disanitasi tiap hari apabila digunakan kembali dan tidak boleh digunakan untuk membersihkan area lain.
 - m) Bila dalam area produksi dilakukan lebih dari satu kegiatan pada waktu yang bersamaan, seharusnya tersedia segregasi/pemisahan yang memadai untuk mencegah kontaminasi silang dan campur baur. Pengkajian risiko seharusnya dilakukan.
 - n) Seharusnya digunakan peralatan terdedikasi untuk bahan yang bersifat poten seperti sefalosporin, bahan bersifat sensitif, ektoparasitida dan bahan berbahaya lain atau sulit untuk dibersihkan. Bahan tersebut seharusnya diidentifikasi dan dilakukan pengkajian risiko.
6. Tanki, wadah, pipa dan pompa seharusnya didesain dan ditempatkan sedemikian rupa sehingga mudah dibersihkan dan disanitasi, bila perlu. Khususnya, desain peralatan seharusnya mencakup *dead-legs* atau lokasi minimal di mana residu terakumulasi dan menimbulkan pertumbuhan mikroba.
7. Penggunaan peralatan gelas sebisa mungkin seharusnya dihindari. Stainless steel bermutu tinggi seringkali menjadi pilihan untuk bagian peralatan yang kontak dengan produk. Apabila peralatan gelas digunakan, seharusnya diperiksa kerusakan pada saat sebelum dan sesudah digunakan.

D. PRODUKSI

8. Mutu kimia dan mikroba dari air yang digunakan dalam produksi seharusnya dijelaskan secara spesifik dan dipantau.

Seharusnya dijelaskan secara spesifik sesuai dengan persyaratan farmakope.

Apabila digunakan air untuk injeksi atau irigasi bersertifikat steril, tidak perlu dilakukan uji mikrobiologi atau kimia. Untuk pemantauan rutin sistem pengolahan air, pengujian rutin seperti bioburden (jumlah partikel aerob), konduktivitas, *total organic carbon (TOC)*, atau pengukuran yang setara, seharusnya secara periodik dicatat (umumnya mingguan). Analisis kimia spesifik dapat dilakukan umumnya 3 bulanan. Perawatan seharusnya diambil untuk pemeliharaan sistem pengolahan air untuk menghindari risiko pertumbuhan mikroba. Setelah dilakukan sanitasi kimia terhadap sistem pengolahan air, prosedur pembilasan yang tervalidasi seharusnya diikuti untuk memastikan bahwa bahan sanitasi yang digunakan secara efektif telah dihilangkan.

9. Bahan yang dapat melepaskan serat atau kontaminan lain, seperti kayu, seharusnya tidak berada di area di mana terdapat produk atau wadah bersih.
10. Homogenitas larutan, suspensi, dll seharusnya diperhatikan selama proses pengisian. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada awal proses pengisian, setelah penutupan dan pada akhir pengolahan untuk memastikan bahwa homogenitas dipertahankan.
11. Apabila produk akhir tidak dikemas segera, waktu maksimal penyimpanan dan kondisi penyimpanan seharusnya dijelaskan secara spesifik dan dipatuhi. Produk direkomendasikan agar dikemas sesegera mungkin (pada hari yang sama).
12. Pengujian fisika, kimia dan mikrobiologi dalam rangka pengawasan mutu seharusnya dilakukan berdasarkan pengkajian risiko (lihat Bagian 5.5 dari Pedoman ini). Apabila memungkinkan, sampel produk akhir seharusnya diperiksa secara visual sebelum diluluskan.
13. Tanggal kedaluwarsa seharusnya diatur dan ditetapkan untuk produk yang belum terbuka. Tanggal kedaluwarsa setelah dibuka perlu direkomendasikan terutama untuk produk yang dipakai dalam jangka waktu lama

ANEKS 3**CARA PEMBUATAN RADIOFARMAKA YANG BAIK DI RUMAH SAKIT****A. PENDAHULUAN**

1. Terdapat beberapa jenis radiofarmaka meliputi:
 - a) Produk steril yang memiliki Nomor Izin Edar (NIE). Produk ini umumnya digunakan untuk penegakan diagnostik secara rutin di Kedokteran Nuklir dan termasuk: ligan yang akan ditandai oleh *Technetium* [^{99m}Tc] yang diperoleh dengan preparasi komponen kit dengan ^{99m}Tc yang berasal dari generator radionuklida.
 - b) Prekursor radionuklida yang memiliki NIE, misal *Yttrium* [^{90}Y] dimana digunakan sebagai bahan awal untuk sintesis.
 - c) Produk steril tanpa NIE dimana disintesis, dilabel, dimurnikan dan diformulasikan untuk penggunaan diagnostik atau terapi.

Radionuklida, khususnya yang memiliki waktu paruh pendek, dapat diproduksi di fasilitas yang sama menggunakan *cyclotron*, misal *Fluorine* [^{18}F], *Oxygen* [^{15}O] atau *Carbon* [^{11}C].

Sebagai alternatif, radionuklida tersebut dapat dipasok sebagai radiofarmaka, misal *Iodine* [^{123}I], *Iodine* [^{124}I], *Lutetium* [^{177}Lu].

Sistem generator radionuklida *Germanium* [^{68}Ge]/*Gallium* [^{68}Ga] juga dapat menyediakan radionuklida ^{68}Ga sebagai radionuklida *Positron Emission Tomography* (PET).

Perhatian seharusnya diberikan untuk prekursor kimia non radioaktif, dimana sebagian besar didapatkan dari pemasok luar. Mengingat prekursor kimia ini akan menentukan perilaku farmakokinetik produk jadi (radiofarmaka) yang sudah dilabel, perhatian khusus seharusnya diberikan terhadap identitas dan kemurnian. Impuritas dapat mengganggu radionuklida yang berikatan dengan prekursor kimia.
 - d) Produk oral dengan atau tanpa NIE yang dibuat dalam bentuk kapsul atau larutan yang digunakan pasien yang digunakan untuk diagnosis atau terapi (contoh *Iodine* [^{131}I] untuk pengobatan tiroid).
 - e) Produk inhalasi dengan atau tanpa NIE, seperti gas, aerosol atau partikel (sebagai contoh *Krypton* [^{81m}K], [^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -Graphite]).
2. Radiofarmaka berbeda dengan produk farmasi lain dalam hal isu keamanan oleh karenanya seharusnya memenuhi persyaratan nasional terkait kaidah

proteksi radiasi dan CPOB di Rumah Sakit. Selain itu, terdapat perbedaan persyaratan teknis dan perhatian untuk sebagian besar produk radiofarmaka diagnostik sehingga produk perlu dibuat, dikendalikan dan digunakan dalam waktu beberapa jam bahkan beberapa menit mengingat waktu paruh dari radionuklida.

B. TUJUAN

3. Tujuan Aneks ini adalah:

- a) Melengkapi dan memutakhirkan pedoman terkini untuk pembuatan radiofarmaka. Aneks ini tidak membahas ulang mengenai pedoman untuk pembuatan produk steril yang telah dijelaskan dalam Aneks 1 Pedoman ini.
- b) Melengkapi pedoman yang telah dikembangkan oleh BAPETEN.

Aneks tidak bertujuan untuk:

- a) Menyediakan informasi teknis yang rinci mengenai radiofarmaka di mana telah tersedia dalam literatur lain.
- b) Mengubah spesifikasi dan prosedur pengujian pengawasan mutu untuk radiofarmaka yang telah dijelaskan secara spesifik dalam farmakope nasional.
- c) Menyediakan pedoman rinci mengenai keamanan dan proteksi radiasi.

C. RUANG LINGKUP

4. Aneks ini hanya mencakup pembuatan radiofarmaka di rumah sakit.

Aneks ini tidak mencakup:

- a) Pembuatan radiofarmaka yang memiliki Nomor Izin Edar.
- b) Pembuatan radiofarmaka untuk kepentingan riset atau uji klinik karena di beberapa rumah sakit dan universitas juga dapat menggunakan fasilitas tersebut secara bersama.

D. BAGIAN 1

PERSONIL

5. Personil termasuk staf kontrak seharusnya memiliki pengetahuan yang memadai mengenai risiko bekerja dengan radiasi pengion dan memiliki

pengetahuan mengenai proteksi radiasi. Personil seharusnya diperiksa secara rutin dan paparan terhadap radiasi pengion diminimalkan.

6. Pembuatan dan pelulusan produk seharusnya dilakukan oleh personil yang terqualifikasi dan terlatih, yang memiliki pengetahuan yang memadai mengenai Cara Pembuatan Produk Obat yang Baik, pengolahan aseptis dan radiokimia.
7. Dengan keterbatasan jumlah personil yang terlibat dalam rumah sakit, harus tersedia pemisahan tanggung jawab yang jelas untuk kegiatan pengawasan mutu dan produksi. Satu personil tidak diperbolehkan melakukan pengawasan mutu dan produksi untuk produk yang sama. Seharusnya tersedia prosedur pelulusan termasuk pada kondisi khusus. Catatan: Untuk produk yang dibuat dari kit yang terlisensi dan generator harus mengikuti petunjuk pabrik pembuat, apabila pengujian pengawasan mutu tidak dipersyaratkan, satu personil dapat membuat produk tersebut namun pelulusan untuk dipakai pasien seharusnya dilakukan oleh personil independen.
8. Seharusnya tersedia personil dengan jumlah yang memadai untuk menjalankan unit produksi tanpa memengaruhi mutu produk. Beberapa faktor seperti jumlah personil dan waktu produksi yang tersedia seharusnya digunakan untuk mengembangkan rencana peningkatan kinerja untuk memastikan sistem mutu tidak ditekan.

E. BAGIAN 2

BANGUNAN DAN PERALATAN

9. Produk radiofarmaka seharusnya dibuat dalam fasilitas tersendiri.
10. Radiofarmaka untuk injeksi seharusnya dibuat dalam lingkungan yang melindungi produk dari kontaminasi mikroba. Lingkungan seharusnya terlindung dari paparan radiasi pengion.
11. Apabila kegiatan riset dan pembuatan dilakukan di lokasi yang sama seharusnya secara fisik maupun organisasi terpisah satu sama lain untuk menghindari personil yang melakukan riset memengaruhi kegiatan CPOB.

12. Peralatan yang memadai seharusnya tersedia di tempat untuk mendeteksi dan memantau personil dari paparan radiasi.
13. Terkait dengan persyaratan kesehatan dan keamanan untuk menghilangkan kontaminasi secara cepat dari personil, fasilitas dekontaminasi seperti bak cuci dan/atau shower dekontaminasi seharusnya berlokasi di dekat area bersih, berbeda dengan pada proses aseptis normal tergantung pada persyaratan keamanan nasional. Pengendalian yang tepat pada saat desain dan perawatan bak cuci dekontaminasi dan/atau shower seharusnya dipertimbangkan. Metode lain untuk dekontaminasi mengikuti persyaratan lokal juga seharusnya digunakan.
14. Pelabelan sel darah seharusnya dilakukan dalam area terpisah dari kegiatan pembuatan lain. Risiko penggunaan ruang ganti untuk dua kegiatan seharusnya dikaji dan didokumentasikan.
15. Apabila memungkinkan, produk seharusnya dibuat menggunakan metode pembuatan tertutup misal pada saat transfer dari satu wadah steril tertutup ke wadah yang lain. Penusukan vial stopper (karet septa) secara aseptis seharusnya dilakukan seminimal mungkin.
16. Kegiatan seharusnya dilakukan di bawah *LAF*, *hot cells* atau di dalam fasilitas proteksi radiasi. Apabila area kerja terbuka digunakan misal *safety cabinet*, maka memerlukan klasifikasi udara sekeliling yang lebih tinggi tergantung produk dibuat secara aseptis atau disterilisasi akhir. Sebelum pembuangan udara ke lingkungan luar, seharusnya dilakukan pengamanan dengan menonaktifkan bahan berbahaya.
17. Pemeriksaan visual terhadap sarung tangan isolator dan lengan *hot cell manipulator*, untuk *hot cell* seharusnya dilakukan sebelum digunakan. Uji kebocoran *hot cells* dan isolator, bila memungkinkan, seharusnya dilakukan pada interval sebagaimana dijelaskan di Aneks 1.
18. Pembuatan dan penanganan produk aseptis sistem terbuka seharusnya dilakukan di kelas kebersihan A. Apabila pembuatan dilakukan dalam

sistem tertutup pada pengisian produk akhir menggunakan wadah tunggal untuk penggunaan segera, dapat dilakukan di kelas kebersihan C.

19. Untuk produk yang dapat disterilisasi akhir seharusnya diisi pada ruangan dengan kelas kebersihan C. Untuk tahap *pre-filling*, misal sintesis radiokimia, kelas kebersihan C seharusnya digunakan atau dijustifikasi melalui kajian risiko.
20. Bahan-bahan seharusnya ditransfer ke dalam area kerja melalui *pass box* dengan sistem *interlock* di mana diperlukan.
21. Generator seharusnya ditempatkan di area yang sesuai atau area kerja yang berdekatan dengan area pembuatan. Klasifikasi area yang dipersyaratkan seharusnya berdasarkan kajian risiko untuk meminimalkan potensi kontaminasi selama proses elusi.
22. Apabila isolator digunakan untuk pembuatan radiofarmaka, udara dari isolator seharusnya tidak disirkulasi ulang.
23. Kelas kebersihan untuk latar belakang yang dipersyaratkan tergantung pada beberapa faktor yang dapat dievaluasi menggunakan kajian risiko yang terdokumentasi dan mencakup jenis sistem *containment* area kerja dan metode pembuatan produk. Pada tabel di bawah ini, ditetapkan standar minimal yang dipersyaratkan.

	Area kerja terbuka	Area kerja tertutup (isolator)
Metode Pembuatan		
Aseptis (terbuka)	B *Ctt.	D
Aseptis (tertutup)	C	D
Sterilisasi akhir (terbuka)	D	D
Sterilisasi akhir (tertutup)	D	D

Area kerja tertutup didefinisikan sebagai isolator dan *hot cells* yang dapat dilakukan uji kebocoran. Area kerja terbuka didefinisikan sebagai *LAF* dimana bagian depan terbuka sebagian.

Apabila produk obat radioaktif yang dibuat secara aseptis dalam vial terbuka, dalam kondisi apapun, selama produksi ditangani di luar area kerja, ruangan seharusnya memenuhi kelas kebersihan B.

*Catatan: pembuatan untuk penggunaan segera diperbolehkan menggunakan kelas kebersihan C, berdasarkan kajian risiko.

24. Bahan radioaktif seharusnya disimpan dengan kemasan luar yang berperisai bahan seperti Timbal/Tungsten atau wadah lain yang sesuai untuk proteksi radiasi.
25. Bergantung pada risiko mikroba untuk produk, pembuatan kapsul dan produk nonsteril lainnya seharusnya dilakukan dalam lingkungan terkendali dengan proteksi radiasi yang sesuai.

F. BAGIAN 3

DOKUMENTASI

26. Persyaratan dokumentasi secara umum sesuai dengan persyaratan yang dicantumkan pada Pedoman ini.
27. Apabila produk dengan izin edar digunakan, misal vial yang ditambahkan ^{99m}Tc ke dalamnya, persyaratan yang tercantum dalam leaflet produk seharusnya dipatuhi.
28. Bila menggunakan dokumen elektronik, integritas data seharusnya dipelihara dan dapat diakses dalam jangka waktu yang sesuai dan kendali akses yang memadai seharusnya tersedia. Persyaratan umum yang sama untuk dokumen kertas juga seharusnya diterapkan.

G. BAGIAN 4

PRODUKSI

29. Meskipun ada bagian mengenai bahan awal pada Aneks 1 Pedoman ini, beberapa klarifikasi lebih lanjut perlu diberikan untuk radiofarmaka.

Bahan awal mencakup generator, bahan kimia untuk sintesis seperti *Mannose Triflate*, Asetonitril, Resin Pertukaran Ion dll, pengemasan komponen dan bahan habis pakai seperti alat suntik dan jarum.

Semua bahan seharusnya diterima sesuai dengan persyaratan nasional yang berlaku dan proses penerimaan formal seharusnya mencakup pemeriksaan dokumentasi, konfirmasi bahwa bahan diperoleh dari pemasok yang disetujui serta pengujian pengawasan mutu yang sesuai.

Pedoman tambahan berikut ini diberikan untuk berbagai jenis komponen:

- a) Beberapa bahan habis pakai mungkin memerlukan perijinan untuk perangkat medis di beberapa negara dan hal tersebut seharusnya dikonfirmasi pada saat penerimaan.
- b) Meskipun beberapa generator adalah produk berlisensi, beberapa pengujian diharapkan dapat dilakukan pada saat penerimaan untuk memastikan bahwa generator tersebut memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan, misal spesifikasi lolosan (*breakthrough*) Molibdenum dan Aluminium bila hal tersebut belum diindikasikan pada brosur informasi produk.
- c) Bahan kimia seperti Manosa untuk sintesis radiofarmaka/proses pembuatan mungkin sudah dalam bentuk kemasan dalam kaset atau berupa produk ruahan dan pengujian kimia pemeriksaan identitas/kemurnian seharusnya tetap dilaksanakan kecuali bila ada justifikasi yang memadai. Bahan kimia dalam bentuk kemasan dalam kaset mungkin tidak perlu diuji bila rumah sakit telah memiliki proses persetujuan pemasok yang tangguh di mana audit terhadap pemasok telah dilakukan.
- d) Karena prekursor kimia non radioaktif akan menentukan perilaku farmakokinetik produk jadi, identitas dan kemurnian prekursor kimia seharusnya dapat dibuktikan dengan cara yang sesuai misal melalui kualifikasi pemasok, pengujian pada saat penerimaan dll. Hal tersebut juga seharusnya didokumentasikan.

- e) Brosur informasi produk mengandung informasi penting mengenai cara pembuatan produk. Oleh karena itu, seharusnya ada langkah khusus pada saat penerimaan untuk memastikan bahwa tidak ada perubahan pada petunjuk pembuatan.
 - f) Apabila diperlukan pengenceran, seharusnya digunakan larutan pengencer yang sudah berlisensi
30. Sintesis dapat dianggap sebagai langkah awal pembuatan untuk beberapa jenis radiofarmaka. Karena unit sintesis dapat digunakan untuk beberapa jenis produk berbeda, risiko kontaminasi silang seharusnya dipertimbangkan dan tindakan yang sesuai seharusnya dilakukan untuk mencegah hal tersebut melalui penggunaan komponen dan peralatan tersendiri, atau penilaian efektivitas pembersihan yang sesuai.
31. Proses Sintesis seharusnya dapat dikendalikan melalui komputer dan sistem komputerisasi seharusnya tervalidasi. Bila proses sintesis masih melalui kendali manual, seharusnya tersedia petunjuk tertulis yang rinci untuk setiap langkah proses yang dilakukan.
32. Bila memungkinkan, generator atau produk yang berlisensi seharusnya digunakan, namun karena keterbatasan kebutuhan klinis pasien dan ketersediaan pasokan hal tersebut mungkin sulit untuk dilakukan. Dalam situasi tersebut, penilaian risiko seharusnya dilakukan untuk menentukan apakah produk dari negara lain dapat digunakan dengan tetap mempertimbangkan persyaratan regulasi nasional.
33. Seharusnya tersedia prosedur untuk transfer dan sanitasi generator atau bahan lain ke area pembuatan untuk mengurangi risiko kontaminasi.
34. Generator seharusnya digunakan sesuai dengan petunjuk dari pabrik pembuat atau bila digunakan generator tanpa lisensi penggunaan seharusnya berdasarkan cara penggunaan yang sesuai untuk menjaga sterilitas.

35. Jumlah komponen atau bahan habis pakai yang disimpan di area kerja seharusnya seminimal mungkin untuk menghindari gangguan aliran udara.
36. Semua komponen yang digunakan dalam pengolahan aseptis seperti tabung, filter dll seharusnya disterilkan sebelum penggunaan dan hanya digunakan sekali saja. Komponen seharusnya dirakit dan disterilkan tepat sebelum digunakan untuk meminimalkan jumlah koneksi aseptis.
37. Produk yang berbeda seharusnya tidak dibuat di area kerja yang sama secara bersamaan untuk mencegah campur baur produk. Potensi kontaminasi silang seharusnya dipertimbangkan pada pembuatan sediaan serbuk atau gas atau apabila tersedia beberapa area kerja di dalam satu ruangan.
38. Produk lazimnya dielusi atau diisi ke dalam vial steril yang disediakan oleh pabrik pembuat atau dibeli sendiri. Sterilitas vial tersebut seharusnya dipastikan pada dokumentasi penerimaan.
39. Pelabelan radiofarmaka seharusnya mencakup persyaratan spesifik sesuai persyaratan pada peraturan pemerintah atau Farmakope Indonesia.
40. Bila diperlukan, vial yang digunakan pada pembuatan produk seharusnya diberi label. Wadah dari Timbal/ Tungsten atau wadah lain yang sejenis seharusnya diberi label berisi informasi yang sesuai setelah persiapan.
41. Wadah yang digunakan untuk proteksi radiasi terhadap vial atau alat suntik seharusnya diperiksa untuk memastikan bahwa penggunaan label sebelumnya telah dihilangkan sebelum digunakan.
42. Wadah yang digunakan untuk proteksi radiasi terhadap vial atau alat suntik seharusnya dibersihkan dan disanitasi sebelum digunakan kembali di area kerja. Tungsten atau bahan sejenis adalah bahan pilihan yang disarankan karena bahan dari timbal cenderung melepaskan partikel.
43. Pengujian integritas filter seharusnya dilakukan terhadap produk yang dibuat dengan cara aseptis. Pengujian integritas sebelum filtrasi mungkin tidak dapat dilakukan untuk radiofarmaka terutama bila digunakan *vent*

filter tetapi pengujian integritas setelah filtrasi seharusnya dilakukan untuk semua produk.

44. Apabila digunakan sistem pengiriman otomatis, misal untuk produk PET, seharusnya dilakukan pemastian untuk menjamin bahwa vial tersebut tidak rusak atau retak selama transit ke wadah penerima. Segel di bagian bawah wadah untuk melindungi vial dari kerusakan atau pencahayaan seharusnya tersedia.
45. Pembersihan area kritis seperti area kerja seharusnya dilakukan oleh personil produksi. Ruangan dapat dibersihkan oleh staf kontrak yang telah dilatih mengenai CPOB. Lihat Aneks 1 untuk informasi lebih lanjut mengenai frekuensi pembersihan.
46. *Dose calibrators* seharusnya dikalibrasi ketepatannya setiap hari atau sebelum digunakan. Kalibrator juga seharusnya diperiksa sesuai standar nasional dan linearitasnya dikonfirmasi secara berkala.

H.BAGIAN 5

PENGAWASAN MUTU

47. Pengujian yang sesuai untuk generator seperti jumlah lolosan (*breakthrough*) Molibdenum dan Aluminium seharusnya dilakukan terhadap generator tanpa lisensi. Pengujian sterilitas dapat dilakukan selama masa penggunaan generator, bila diperlukan, tergantung pada cara penggunaan alat, dan apakah generator memiliki lisensi atau tidak serta faktor lain yang relevan. Produk yang dibuat dari generator berlisensi dan kit lazimnya tidak memerlukan pengujian pengawasan mutu kecuali dinyatakan dalam petunjuk pabrik pembuat.
48. Apabila monografi tersedia pada Farmakope, pengujian pengawasan mutu terhadap radiofarmaka tanpa lisensi seharusnya dilakukan berdasarkan monografi tersebut atau dilakukan seperti tercantum dalam Pedoman *International Atomic Energy Agency* (IAEA) terkini tentang Pelayanan Radiofarmasi Rumah Sakit. Selain itu, pengujian dilakukan dengan menggunakan justifikasi lain seperti adanya impuritas, residu pelarut dan risiko terhadap pasien. Pertimbangan juga seharusnya diberikan terhadap

metode pembuatan generator karena ada kemungkinan perbedaan antara generator yang digunakan untuk pembuatan produk dengan generator yang digunakan pada saat penyusunan monografi.

49. Waktu paruh produk mensyaratkan pengujian pengawasan mutu diselesaikan dalam waktu singkat dan beberapa pengujian yang memakan waktu seperti uji sterilitas seharusnya diselesaikan secara retrospektif. Hasil pemantauan per sesi (lihat Bagian 6) juga mungkin tidak dapat tersedia pada saat pelulusan beta. Oleh karena itu penting untuk dapat menyusun riwayat kinerja yang dapat diterima untuk memastikan bahwa produk dapat diluluskan untuk pemberian kepada pasien.
50. Seharusnya diperhatikan bahwa untuk beberapa radiofarmaka akan ada beberapa langkah pelulusan, antara lain pelulusan untuk pengiriman ke tempat pemberian dosis, pelulusan untuk pemberian ke pasien dan pelulusan akhir ketika semua hasil pengujian termasuk uji sterilitas tersedia.
51. Seharusnya tersedia sistem yang diterapkan di lokasi tempat pembuatan produk dan loket penyerahan bila lokasinya berada jauh dari lokasi tempat pembuatan produk untuk memastikan bahwa radiofarmaka tidak diberikan ke pasien sebelum pelulusan. Produk seharusnya diangkut sesuai dengan peraturan lokal yang mengatur proteksi radiasi dan bila menggunakan perusahaan jasa pengangkutan, tanggung jawab seharusnya didefinisikan dalam perjanjian tertulis.
52. Penyelidikan awal yang rinci terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) mungkin tidak dapat diperoleh dalam skala waktu singkat untuk rilis, oleh karena itu tindakan yang paling tepat adalah melakukan penolakan beta dan memulai produksi dari awal.
53. Prosedur yang menjelaskan langkah yang harus dilakukan oleh personil yang bertanggung jawab bila HULS ditemukan setelah pelulusan untuk pemberian ke pasien seharusnya tersedia. Kejadian tersebut seharusnya diinvestigasi agar dapat dilakukan tindakan korektif dan preventif untuk mencegah kejadian di masa mendatang. Proses ini seharusnya

didokumentasikan dan dokter yang bertanggung jawab agar diinformasikan sesegera mungkin untuk menentukan dampak pada pasien.

54. Terhadap produk yang diberikan sebelum pelulusan akhir seperti Radiofarmaka PET, tren parameter produksi dan hasil pengawasan mutu merupakan bagian penting dari proses pelulusan bets untuk memastikan bahwa bets yang dimaksud berada dalam kisaran aman yang dapat diterima dan dapat diluluskan untuk pemberian ke pasien. Data penyimpangan dari tren seharusnya diinvestigasi dan setiap pelulusan berikutnya diberi justifikasi.
55. Sampel pertinggal dalam jumlah memadai seharusnya disimpan selama jangka waktu yang dapat dibenarkan secara ilmiah. Sampel biasanya tidak diperlukan untuk produk yang dibuat dari kit dan generator berlisensi.

I. BAGIAN 6 PEMANTAUAN

56. Untuk sediaan injeksi yang dibuat secara aseptis, *media fill* seharusnya dilakukan dengan metode pembuatan yang sama termasuk proses transfer produk dengan alat suntik dari satu wadah ke wadah lain dan pengenceran atau pemindahan sampel dari vial produk. *Media fill* biasanya tidak diperlukan untuk proses sintesis. Bila terdapat perbedaan metode penanganan kit berlisensi, misal terdapat langkah pengenceran tambahan maka seharusnya dipertimbangkan dalam pelaksanaan *media fill*.
57. Selama pembuatan produk nonsteril, pemantauan lingkungan seharusnya dilakukan bila ada risiko terhadap pasien.
58. Pemantauan lingkungan seharusnya dilakukan sesuai frekuensi yang ditentukan pada Aneks 1 dari Pedoman ini.
59. Tujuan pemantauan lingkungan seharusnya untuk melaksanakan pemantauan partikel selama pengisian.

GLOSARIUM

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

Area Bersih

Area dengan pengendalian lingkungan dari partikulat dan kontaminasi mikroba yang ditetapkan, dibangun dan digunakan sedemikian rupa untuk mengurangi masuk, tumbuh dan tersimpannya kontaminan di dalam suatu area.

Area Kerja (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Tempat khusus di mana pekerjaan dilakukan di lingkungan yang terlindung. Perlindungan yang dimaksud dapat berupa isolator atau *hot cell* yang tertutup dari lingkungan sekitar atau lemari pengaman yang bagian depannya dapat terbuka ke lingkungan.

Area Kerja Terkendali

Area kerja tertutup yang dibangun dan dioperasikan sedemikian rupa dan dilengkapi dengan penanganan udara dan sistem filtrasi yang tepat untuk mengurangi masuk, tumbuh dan kontaminan tersimpan pada tingkat tertentu. Area Kerja Terkendali juga dapat digunakan untuk melindungi lingkungan luar dari bahan yang ditangani.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Setiap bahan atau campuran zat yang memiliki efek pada produk obat jadi yang dihasilkan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Bahan Awal

Setiap bahan, di luar bahan pengemas, yang digunakan untuk pembuatan produk obat.

Bahan Pengemas

Setiap bahan yang digunakan dalam proses pengemasan bahan awal, produk antara atau produk jadi tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau pengiriman. Bahan pengemas disebut primer atau

sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bets

Sejumlah tertentu bahan awal, bahan pengemas atau produk yang diproses dalam satu proses atau serangkaian proses sehingga diharapkan dapat menjadi homogen.

Compounding

Kegiatan peracikan atau pencampuran produk obat sesuai dengan resep atau instruksi dokter untuk pasien individu dalam masa simpan yang pendek, kecuali sediaan radiofarmaka.

Dispensing

Kegiatan penyiapan produk obat sesuai dengan resep atau instruksi dokter, kecuali sediaan radiofarmaka.

Generator Radionuklida (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

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

Inspeksi Diri

Penilaian yang dilakukan di bawah tanggung jawab organisasi yang sama untuk mengawasi keabsahan sistem jaminan mutu dan kepatuhan terhadap Pedoman. Inspeksi dapat dilakukan oleh personel kompeten yang ditunjuk dari dalam organisasi tersebut atau oleh tenaga ahli dari luar (pihak ketiga).

Isolator

Alat dengan teknologi penghalang yang memberikan lingkungan kerja tertutup dan terkendali.

Kalibrasi

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

Karantina

Status yang diberikan untuk bahan baku, bahan pengemas, material dan bahan, produk antara, produk ruahan atau produk jadi yang disimpan secara terpisah dengan bahan lain sebelum diberikan keputusan atas pelulusan atau penolakan bahan.

Kontaminasi Silang

Kontaminasi bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi

Proses pembuktian berdasarkan risiko yang dilakukan secara sistematis dan didokumentasikan bahwa fasilitas, ruang atau peralatan dapat digunakan dengan benar, sesuai dengan tujuan yang ditetapkan dan dapat benar-benar memberikan hasil yang diharapkan.

Laporan Penyimpangan

Laporan yang memuat setiap penyimpangan terhadap prosedur standar dan dokumentasi yang terjadi selama proses pembuatan, serta tindakan perbaikan selanjutnya.

Metode Pembuatan Sistem Terbuka (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Pembuatan di mana bahan dapat ditangani atau ditransfer menggunakan vial terbuka sehingga produk dapat terpapar dengan lingkungan.

Metode Pembuatan Sistem Tertutup (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Dapat merujuk ke dokumen utama tetapi, untuk klarifikasi, elusi dari generator ke dalam vial tersegel dan pengambilan isi vial ke dalam alat suntik melalui *septum* dapat digolongkan sebagai metode pembuatan tertutup.

Nomor Bets

Kombinasi khas terdiri dari angka, simbol dan/atau huruf yang ditujukan khusus untuk identitas bets.

Pelulusan darurat

Pelulusan produk yang dilakukan secara darurat dalam hal tidak dimungkinkan untuk melakukan pengujian produk jadi, misalnya karena kebutuhan medis (produk harus diberikan segera pada keadaan pasien kritis sesuai permintaan dokter).

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan termasuk pembelian bahan dan produk, produksi, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan, penyampaian produk obat dan pengawasan terkait.

Catatan: Penyediaan produk obat sederhana misal sesuai dengan petunjuk tanpa memerlukan pengetahuan teknis farmasi, di mana produk obat dibuat untuk dapat digunakan langsung (misal pelarutan bubuk untuk penggunaan langsung sesuai dengan petunjuk dalam leaflet produk), tidak dianggap sebagai pembuatan.

Penanggung Jawab

Personil yang bertanggung jawab terhadap semua aspek pembuatan produk obat termasuk pelulusan barang-barang tersebut. Personil ini seharusnya memiliki kualifikasi pendidikan dan teknis yang memadai serta pengalaman yang cukup untuk melakukan tugas ini.

Pengawas Produksi

Personil yang bertanggung jawab di dalam pengawasan produksi dan harus mengetahui proses yang terjadi dan mampu memastikan bahwa proses berjalan sesuai dengan cara yang telah ditentukan.

Pengemasan

Seluruh rangkaian kegiatan, termasuk pengisian ke dalam kemasan primer dan pelabelan sebagai proses untuk mengubah produk ruahan menjadi produk jadi.

Catatan: Pengisian steril biasanya tidak termasuk sebagai bagian dari pengemasan, melainkan sebagai kemasan primer yang terisi.

Pengolahan

Bagian dari pembuatan produk obat yang berhubungan dengan bentuk sediaan.

Penilaian Risiko

Terdiri dari identifikasi bahaya dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan penetapan masalah atau risiko yang diuraikan dengan baik. Ketika risiko yang dimaksud telah diuraikan dengan baik, perangkat manajemen mutu yang tepat dan jenis informasi yang diperlukan untuk mengarahkan pertanyaan tentang risiko menjadi lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menguraikan secara jelas risiko untuk tujuan penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:

- a. Apa yang mungkin menjadi salah?
- b. Probabilitas akan terjadi kesalahan?
- c. Apa konsekuensi yang mungkin terjadi (tingkat keparahan)?

Penyiapan Jalur

Proses pembersihan area pembuatan yang dilakukan sebelum aktivitas berikutnya dimulai untuk membersihkan sisa bets sebelumnya sehingga mencegah kontaminasi silang dan ketercampurbauran antar produk. Pembersihan ini dilakukan jika produk yang berbeda dibuat menggunakan fasilitas yang sama.

Perangkat Transfer

Perangkat tetap atau yang dapat dipindahkan untuk mentransfer bahan dari atau ke wadah atau isolator tanpa terpapar dengan lingkungan luar.

Petugas Pelulusan

Personil yang meluluskan produk obat yang dibuat. Personil ini dapat juga sebagai Penanggung Jawab.

Produk Antara

Bahan yang sudah diproses sebagian dan masih harus melalui proses pembuatan lebih lanjut.

Produk Jadi

Produk obat yang telah melalui semua tahap produksi termasuk pengemasan dalam wadah akhir.

Produk Ruahan

Campuran bahan yang telah selesai diolah yang masih memerlukan tahap pengemasan untuk menjadi produk jadi.

Prosedur Tertutup

Sebuah prosedur di mana produk steril dibuat dengan memindahkan bahan atau larutan steril dengan wadah tertutup yang telah disterilkan terlebih dahulu, baik secara langsung maupun menggunakan perangkat pemindahan steril, tanpa memaparkan larutan terhadap lingkungan luar.

Sampel Pembandingan

Sampel suatu betas dari bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan pengujian apabila ada kebutuhan, selama masa edar dari betas terkait. Bila stabilitasnya memungkinkan, sampel pembandingan dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali rumah sakit seharusnya disimpan.

Sampel Pertinggal

Sampel produk jadi dalam kemasan lengkap dari suatu betas disimpan untuk tujuan identifikasi sebagai contoh, tampilan, kemasan, label, brosur, nomor betas, tanggal kedaluwarsa, apabila dibutuhkan selama masa edar betas terkait. Pengecualian dapat diberikan bila persyaratan di atas dapat dipenuhi tanpa penyimpanan sampel duplikat misal pada jumlah betas kecil dikemas untuk berbagai kepentingan pasien.

Sesi Kerja

Periode tertentu yang masih menunjukkan bahwa lingkungan kerja masih sesuai untuk dilakukan pembuatan.

Spesifikasi (lihat [Bab 4](#))

Tanggal Kedaluwarsa

Batas akhir masa produk obat dapat digunakan atau disebut dengan istilah dapat digunakan sebelum tanggal.

Tanggal Kedaluwarsa Setelah Dibuka

Batas akhir masa produk obat dapat dikonsumsi atau digunakan setelah kemasan dibuka yaitu setelah dosis pertama dari produk obat telah diambil dari kemasan.

Validasi

Proses pembuktian berdasarkan risiko yang dilakukan secara sistematis dan didokumentasikan bahwa proses yang dijalankan memenuhi persyaratan CPOB serta dapat berjalan secara reproduibel dan memberikan hasil yang diharapkan.

Zona Kritis

Bagian dari Area Kerja Terkendali di mana wadah terbuka dan produk terpapar. Kontaminasi partikulat dan mikrobiologi seharusnya dikurangi hingga tingkat yang sesuai untuk tujuan penggunaan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO