Masukan kami terima paling lambat tanggal **28 Oktober 2025** melalui:
e-mail: standardisasiobat@pom.go.id
cc prodisobat@gmail.com

dengan menggunakan format masukan yang dapat diunduh pada: https://bit.ly/4q2YCNx

RANCANGAN PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR … TAHUN …
TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN YANG BAIK UNTUK EKSIPIEN YANG DIGUNAKAN DALAM PEMBUATAN OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang :

a. bahwa eksipien yang digunakan dalam pembuatan obat harus memenuhi standar dan mutu yang dipersyaratkan untuk melindungi masyarakat dari obat yang mengandung eksipien dengan cemaran yang berisiko terhadap kesehatan;
b. bahwa untuk memastikan eksipien yang digunakan dalam pembuatan obat memenuhi standar dan/atau persyaratan, perlu mengatur mengenai standar cara pembuatan yang baik;
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, serta untuk melaksanakan Pasal 419 ayat (2) Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Standar Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien yang Digunakan dalam Pembuatan Obat;

Mengingat :

1. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 6952);
2. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 39);
5. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1004);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG STANDAR CARA PEMBUATAN YANG BAIK UNTUK EKSIPIEN YANG DIGUNAKAN DALAM PEMBUATAN OBAT.

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien yang selanjutnya disingkat CPB Eksipien adalah cara pembuatan Eksipien yang digunakan dalam pembuatan Obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Eksipien yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
2. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat atau Bahan

Obat.

3. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
4. Bahan Obat adalah bahan yang berkhasiat atau tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.
5. Eksipien adalah bahan selain bahan aktif Obat yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran Obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas Obat selama penyimpanan dan penggunaan.
6. Petugas adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan Obat dan/atau Bahan Obat.
7. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II
CPB EKSIPIEN

Pasal 2

(1) Standar CPB Eksipien wajib menjadi acuan bagi:
   a. sarana yang melakukan pembuatan Eksipien sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
   b. Industri Farmasi yang menggunakan Eksipien dalam pembuatan Obat untuk tujuan kualifikasi pemasok.

(2) Eksipien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa bahan Obat tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.

(3) Standar CPB Eksipien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
   a. sistem manajemen mutu;
   b. personalia;
   c. bangunan dan fasilitas;
   d. peralatan;
   e. produksi;
   f. penyimpanan dan distribusi;
   g. pengawasan mutu;
   h. inspeksi diri;
   i. keluhan, penarikan, produk kembalian dan pemusnahan;
   j. dokumentasi;

k. kegiatan alih daya; dan
l. kualifikasi dan validasi.

(4) Standar CPB Eksipien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

(5) Selain standar CPB Eksipien sebagaimana dimaksud pada ayat (3), untuk Eksipien dengan spesifikasi steril mencakup ketentuan aspek pembuatan produk steril pada standar cara pembuatan obat yang baik.

Pasal 3

(1) Pedagang besar farmasi yang melakukan kegiatan pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang Eksipien wajib memenuhi ketentuan mengenai pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang dalam standar CPB Eksipien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2.

(2) Pedagang besar farmasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilarang melakukan kegiatan pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang Eksipien dengan spesifikasi steril.

Pasal 4

(1) Penerapan standar CPB Eksipien oleh sarana yang melakukan pembuatan Eksipien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) huruf a wajib dibuktikan dengan sertifikat.

(2) Dalam hal sarana yang melakukan pembuatan Eksipien tidak memiliki sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (1), penerapan standar CPB Eksipien dapat dibuktikan dengan dokumen yang setara yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas Obat setempat dan/atau otoritas pengawas Obat negara lain.

(3) Dokumen yang setara sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat berupa dokumen inspeksi terakhir dan/atau dokumen lain yang menyatakan bahwa sarana yang melakukan pembuatan Eksipien telah memenuhi standar CPB Eksipien sepanjang otoritas pengawas Obat setempat dan/atau otoritas pengawas Obat negara lain tidak menerbitkan sertifikat untuk seluruh sarana yang melakukan pembuatan Eksipien.

Pasal 5

(1) Sertifikat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) berlaku untuk jenis Eksipien dalam daftar Eksipien berisiko tinggi dan Eksipien dengan spesifikasi steril.

(2) Daftar Eksipien berisiko tinggi sebagaimana diatur pada ayat (1) ditetapkan oleh Kepala Badan.

(3) Eksipien dengan spesifikasi steril sebagaimana dimaksud

pada ayat (1) merupakan Eksipien yang diklaim steril dengan cara sterilisasi atau proses aseptik yang dilakukan sesuai dengan standar cara pembuatan obat yang baik untuk pembuatan produk steril.

Pasal 6

(1) Dalam melakukan kualifikasi pemasok, Industri Farmasi yang menggunakan Eksipien dalam pembuatan Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) huruf b wajib melakukan kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sesuai dengan ketentuan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat.
(2) Dalam hal hasil kajian risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dinyatakan sebagai kategori risiko tinggi, Industri Farmasi yang menggunakan Eksipien dalam pembuatan Obat wajib mempersyaratkan sertifikat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) atau dokumen setara sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (2).

Pasal 7

(1) Sertifikat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) diterbitkan oleh Kepala Badan.
(2) Selain diterbitkan oleh Kepala Badan, sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diterbitkan oleh lembaga sertifikasi yang diakui secara internasional dalam melakukan sertifikasi terhadap pemenuhan persyaratan CPB Eksipien.
(3) Tata cara penerbitan sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai sertifikasi cara pembuatan Obat yang baik.

Pasal 8

(1) Pengawasan terhadap pemenuhan standar CPB Eksipien di Industri Farmasi dan sarana sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 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
SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 9

(1) Sarana yang melakukan pembuatan Eksipien atau Industri Farmasi yang menggunakan Eksipien untuk pembuatan Obat yang tidak menerapkan standar CPB Eksipien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dikenai sanksi administratif berupa:
   a. peringatan;
   b. peringatan keras;
   c. penghentian sementara kegiatan;
   d. pembekuan sertifikat;
   e. pencabutan sertifikat;
   f. pembekuan perizinan berusaha;
   g. pencabutan perizinan berusaha;
   h. larangan mengedarkan untuk sementara waktu dan/atau perintah untuk penarikan kembali Eksipien dari peredaran; dan/atau
   i. penutupan akses pengajuan permohonan perizinan berusaha untuk sementara waktu.

(2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud ayat (1) huruf a, huruf b, huruf c, huruf d, huruf e, huruf h, dan huruf i dikenakan oleh Kepala Badan.

(3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf f dan huruf g dikenakan oleh instansi penerbit perizinan berusaha berdasarkan rekomendasi dari Kepala Badan.

(4) Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3) dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai pedoman tindak lanjut hasil pengawasan Obat, Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif.

BAB IV
KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 10

Sertifikat cara pembuatan Obat yang baik yang telah diterbitkan untuk Industri Farmasi yang melakukan kegiatan pembuatan cangkang kapsul dinyatakan masih tetap berlaku sampai dengan berakhirnya masa berlaku sertifikat.

BAB V
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 11

Peraturan Badan ini mulai berlaku setelah 1 (satu) tahun terhitung sejak tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM
REPUBLIK INDONESIA,

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN NOMOR

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN
TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN YANG BAIK UNTUK EKSIPIEN YANG DIGUNAKAN DALAM PEMBUATAN OBAT

STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

Standar ini merupakan pedoman dalam melakukan produksi, pengemasan ulang, pengendalian, penyimpanan dan distribusi Eksipien yang digunakan dalam produk Obat sesuai dengan prinsip-prinsip cara pembuatan yang baik, untuk memastikan bahwa Eksipien yang dibuat memenuhi persyaratan mutu, kemurnian dan keamanan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Standar ini disusun dengan mengacu pada *World Health Organization (WHO) Technical Report Series (TRS)* No. 1060 Tahun 2025 (Aneks 3) dan *United States Pharmacopeia* <1078> 2025 edisi 2. Ketentuan atau persyaratan lain yang lebih teknis atau rinci yang belum diatur dalam standar ini, dapat mengacu pada standar internasional terkini yang relevan seperti WHO atau *Pharmaceutical Inspection Convention and the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S).

Tujuan dan Ruang Lingkup

1. Eksipien untuk pembuatan Obat merupakan sebagian kecil dalam keseluruhan penggunaan Eksipien untuk industri lain. Produsen Eksipien untuk pembuatan obat wajib menerapkan cara pembuatan yang baik.

2. Produsen Eksipien harus dapat mengidentifikasi ketentuan dalam standar ini yang sesuai untuk diterapkan pada proses yang dilaksanakan (misal *batch versus* proses kontinyu, sintesis kimia, ekstraksi dan pemurnian senyawa alam) dan produk.

3. Produsen Eksipien harus mampu mengidentifikasi risiko terkait dengan produksi (termasuk tahapan pembuatan dan jalur sintesis) dan

pengawasan mutu produk. Identifikasi risiko ini mencakup bangunan dan fasilitas, peralatan, sarana penunjang, penyimpanan dan distribusi. Produsen Eksipien harus mengkaji risiko dan mengidentifikasi tindakan yang sesuai untuk mengurangi risiko tersebut. Efektivitas tindakan harus dievaluasi untuk memastikan bahwa tindakan tersebut sesuai.

4. Standar ini memuat prinsip-prinsip manajemen risiko yang dapat diterapkan untuk mengidentifikasi pengendalian yang diperlukan dalam pembuatan Eksipien berdasarkan cara pembuatan yang baik sesuai dengan tujuan penggunaannya.

5. Jika Eksipien dengan standar mutu farmakope Indonesia tidak tersedia, produsen dapat menggunakan Eksipien yang memenuhi standar mutu sebagaimana diatur dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.

6. Perlu diketahui bahwa setelah Eksipien berada dalam rantai pasokan, Eksipien tersebut dapat mengalami aktivitas terkait cara pembuatan yang baik lebih lanjut, seperti pengemasan ulang atau pelabelan ulang, sebelum mencapai pengguna akhir. Aktivitas tersebut harus dilakukan sesuai dengan prinsip cara pembuatan yang baik sebagaimana dijelaskan dalam standar ini.

7. Standar ini juga berlaku untuk pembuatan Eksipien yang digunakan dalam pembuatan sediaan steril, misal penggunaan parenteral, okular, inhalasi dan luka terbuka serta Eksipien yang diklaim steril atau bebas pirogen. Cakupan standar hanya sampai pada tahap sebelum dilakukan proses untuk menjadikannya Eksipien steril. Sterilisasi atau proses aseptik untuk mendapatkan Eksipien steril tidak dicakup dalam standar ini, melainkan harus mengikuti standar cara pembuatan Obat yang baik yang relevan untuk pembuatan produk steril.

8. Pada standar ini, penggunaan istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut standar lain yang relevan dengan standar ini atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

Umum

9. Eksipien adalah bahan selain bahan aktif Obat yang telah dievaluasi

dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran Obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas Obat selama penyimpanan dan penggunaan, misal Eksipien ditambahkan ke formulasi Obat untuk:

a. membantu dalam memproses sistem pengantaran Obat (*drug delivery system*) selama pembuatan Obat tersebut;
b. melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas Obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*), atau akseptabilitas pasien;
c. membantu identifikasi produk; atau
d. meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan, stabilitas dan efektifitas Obat selama penyimpanan atau penggunaan.

10. Eksipien harus memiliki mutu yang sesuai karena dapat memengaruhi keamanan, khasiat dan mutu produk Obat.

11. Produsen Obat sangat bergantung pada produsen Eksipien untuk menyediakan bahan yang memiliki karakteristik kimia dan fisik yang homogen serta dengan mutu yang diinginkan.

12. Umumnya Eksipien digunakan tanpa pemurnian atau pengolahan lebih lanjut setelah pengadaan sehingga impuritas yang terdapat dalam Eksipien akan terbawa ke dalam produk Obat.

13. Untuk memastikan bahwa Eksipien yang digunakan dalam produk memiliki mutu yang sesuai, tingkat cara pembuatan yang baik yang tepat seharusnya ditetapkan, diterapkan, dan dipertahankan selama produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan, distribusi dan kegiatan terkait lainnya.

14. Tindakan tambahan seharusnya diambil saat memproduksi Eksipien yang menurut data ilmiah, data publikasi atau data historis menunjukkan adanya risiko yang lebih tinggi akibat potensi terbentuknya impuritas yang bersifat toksik selama pembuatan atau kontaminasi selama penyimpanan dan distribusi.

15. Produsen Eksipien seharusnya mengidentifikasi titik awal dalam proses pembuatan dimana ketentuan cara pembuatan yang baik mulai diterapkan dan mendokumentasikan alasan yang mendasarinya. Misal pada proses sintetis, titik awal tersebut bisa jadi merupakan tahap dimana bahan baku Eksipien ditambahkan ke dalam proses untuk memproduksi fragmen

struktur Eksipien. Namun, berdasarkan pengetahuan terhadap proses dan penilaian risiko, titik berikutnya dapat dijustifikasi misal pada proses pemurnian akhir. Untuk proses lain seperti modifikasi senyawa alam, pemurnian senyawa alam dan pengolahan secara kontinyu, titik ini bisa jadi pada proses pemurnian fragmen struktur Eksipien yang signifikan atau proses pemurnian terhadap Eksipien akhir.

16. Prinsip cara pembuatan yang baik diterapkan sejak titik awal ditetapkan namun prinsip-prinsip tertentu mungkin diterapkan lebih awal dalam pengolahan, misal sejak kualifikasi pemasok, pelulusan bahan baku dan sebagainya.

17. Penerapan cara pembuatan yang baik bertujuan untuk memastikan integritas produk dan menghindari kontaminasi serta memastikan tersedianya dokumentasi yang memadai.

18. Produsen Eksipien harus memiliki prosedur pengujian yang sesuai untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penggunaan. Prosedur pengujian harus mengacu pada farmakope Indonesia dan ketentuan peraturan perundang-undangan.

19. Produsen Eksipien harus memiliki pengetahuan dan pemahaman menyeluruh tentang proses dan risiko yang diperlukan. Hal ini mencakup seluruh unit operasi dan tahap pengolahan, termasuk tahap penting dalam proses, parameter kritis (seperti waktu, suhu, atau tekanan), penggunaan pelarut hasil perolehan kembali atau *mother liquor*, kondisi lingkungan, peralatan yang digunakan, perlindungan terhadap kontaminasi dan titik pemantauan.

BAB 1 MANAJEMEN MUTU

1.1. Produsen Eksipien harus menetapkan, mendokumentasikan, menerapkan dan memelihara sistem manajemen mutu yang dirancang secara komprehensif dan jelas.

1.2. Manajemen puncak memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan sistem manajemen mutu yang efektif tersedia, mempunyai sumber daya yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi.

1.3. Sistem manajemen mutu seharusnya mencakup kebijakan mutu, sasaran mutu, struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya.

1.4. Sistem manajemen mutu seharusnya mencakup seluruh kegiatan untuk memastikan bahwa Eksipien memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan, termasuk mutu dan kemurnian.

1.5. Sistem manajemen mutu seharusnya mengintegrasikan prinsip cara pembuatan yang baik yang diterapkan pada tahapan siklus hidup Eksipien. Tahapan ini mencakup penerimaan bahan baku, produksi, pengemasan, pengujian, pelulusan, penyimpanan dan distribusi.

1.6. Seluruh kegiatan dan prosedur yang berkaitan dengan mutu seharusnya didefinisikan dan didokumentasikan secara manual atau elektronis.

1.7. Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu seharusnya dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.

1.8. Sistem manajemen mutu seharusnya menjamin bahwa:
   a. sumber daya yang memadai tersedia (misal peralatan, personel dan bahan);
   b. Eksipien diproduksi, dikendalikan, disimpan, dan didistribusikan sesuai dengan cara pembuatan yang baik dan standar lain seperti cara berlaboratorium yang baik, cara penyimpanan dan distribusi yang baik;
   c. peran, tanggung jawab dan kewenangan personel dijelaskan dengan jelas dalam deskripsi pekerjaan;

d. kegiatan operasional dan aktivitas lainnya dijelaskan dalam bentuk tertulis, seperti standar prosedur operasional dan instruksi kerja;
e. pengaturan yang tepat untuk pasokan, produksi dan penggunaan wadah dan label yang benar telah dibuat;
f. seluruh pengendalian yang diperlukan tersedia;
g. kalibrasi, verifikasi atau validasi dilakukan sesuai ketentuan;
h. Eksipien diproses dan diperiksa dengan benar sesuai dengan prosedur dan spesifikasi yang ditetapkan;
i. penyimpangan, dugaan kerusakan produk, hasil pengujian di luar spesifikasi dan ketidaksesuaian atau insiden lainnya dilaporkan, diselidiki, dan dicatat;
j. analisis akar penyebab masalah yang sesuai diterapkan selama investigasi dan akar penyebab masalah yang paling mungkin terjadi diidentifikasi. Apabila faktor kesalahan manusia dicurigai atau diidentifikasi sebagai penyebab masalah, faktor ini seharusnya dijustifikasi dengan pengambilan tindakan yang memastikan bahwa proses, prosedur atau sistem yang berpotensi menimbulkan kesalahan atau masalah tidak diabaikan;
k. perubahan yang diusulkan dievaluasi dan disetujui sebelum diimplementasikan. Setelah implementasi perubahan yang dapat memengaruhi mutu produk, evaluasi seharusnya dilakukan untuk memastikan bahwa target mutu tercapai dan tidak ada dampak merugikan terhadap mutu produk;
l. tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan yang tepat, serta pemeriksaan efektivitas tindakan tersebut (jika sesuai), diidentifikasi dan dilakukan;
m. jika diperlukan, tersedia proses untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsourced activities*) yang dapat memengaruhi mutu, kemurnian, dan integritas produk;
n. Eksipien tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum unit mutu meluluskan tiap *batch* produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk;
o. sistem untuk menangani keluhan, produk kembalian dan penarikan produk tersedia;
p. sistem untuk inspeksi diri tersedia; dan
q. sistem untuk tinjauan mutu produk tersedia.

1.9. Unit mutu terdiri dari pengawasan mutu dan pemastian mutu. Unit mutu harus independen dari produksi. Tanggung jawab unit mutu harus

ditetapkan dan didokumentasikan dengan jelas.

1.10. Unit mutu seharusnya memiliki tanggung jawab dan kewenangan untuk:
   a. memastikan aktivitas yang kritikal terhadap mutu dilaksanakan sesuai yang ditetapkan;
   b. menyetujui pemasok bahan dan jasa yang kritikal terhadap mutu;
   c. menyetujui atau menolak bahan baku, komponen pengemas, produk antara dan produk jadi sesuai dengan spesifikasi terkini yang disetujui;
   d. memastikan bahwa catatan produksi dikaji untuk mengonfirmasi bahwa tidak ada kesalahan yang terjadi, atau jika terjadi kesalahan maka hal tersebut telah diinvestigasi secara menyeluruh, dikoreksi, dan dicegah keberulangannya, dan didokumentasikan secara memadai termasuk tindakan perbaikan dan pencegahan;
   e. berpartisipasi dalam mengkaji dan mengesahkan perubahan yang dapat memengaruhi mutu misal perubahan terhadap proses, spesifikasi, prosedur dan metode pengujian sebelum dilaksanakan serta berpartisipasi dalam melakukan investigasi terhadap kegagalan dan keluhan;
   f. menyetujui dan menolak Eksipien yang diproduksi, diolah, dikemas atau diadakan di bawah kontrak dengan perusahaan lain;
   g. mengembangkan dan melaksanakan program inspeksi diri;
   h. mengkaji dan menyetujui dokumen yang dapat berdampak pada mutu produk; dan
   i. memastikan bahwa penyedia kegiatan alih daya telah setuju untuk memenuhi ketentuan yang diatur dalam standar CPB Eksipien ini.

1.11. Unit mutu dapat mendelegasikan beberapa aktivitasnya kepada personel lain jika diterapkan pengendalian yang tepat (misal audit berkala, pelatihan dan dokumentasi).

1.12. Meskipun aktivitas unit mutu dapat didelegasikan, unit mutu pada akhirnya bertanggung jawab atas hasil akhir dan seharusnya menyetujui pengendalian yang digunakan oleh unit lain untuk melakukan aktivitas yang didelegasikan.

1.13. Personel yang berwenang untuk meluluskan Eksipien harus memiliki kualifikasi yang sesuai dan memadai.

Manajemen Risiko Mutu

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

1.15. Untuk melakukan penilaian risiko Eksipien yang memadai, seharusnya tersedia prosedur manajemen risiko mutu dengan menggunakan profil atau peringkat risiko berbasis pertanyaan, misal:
   a. fungsi Eksipien dalam formulasi;
   b. rute pemberian;
   c. potensi kontaminasi;
   d. kompleksitas Eksipien;
   e. pengetahuan atau pengalaman sebelumnya terhadap Eksipien; dan
   f. ukuran kemasan.

1.16. Skor risiko dengan cara yang sama seharusnya dihitung juga untuk rantai pasokan berbasis pertanyaan, misal kompleksitas rantai pasokan, pengetahuan sebelumnya tentang rantai pasokan, riwayat kinerja produsen bahan awal Eksipien, kesesuaian kemasan, standar sistem manajemen mutu dan sertifikasi.

Catatan: Beberapa pedoman terkait manajemen risiko mutu dapat digunakan sebagai acuan, antara lain Standar CPOB (Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu), WHO dan *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) Q9. Pedoman lebih spesifik terkait manajemen risiko mutu produsen Eksipien dapat mengacu pada WHO TRS No. 1060 Tahun 2025 Aneks 3 (*Appendix* 1).

Tinjauan Manajemen

1.17. Manajemen puncak harus mengadakan dan memimpin tinjauan manajemen secara berkala. Tinjauan dilakukan terhadap sistem

manajemen mutu untuk memastikan kesesuaian penerapannya.

1.18. Manajemen seharusnya memastikan bahwa sistem manajemen mutu mencapai sasaran yang ditetapkan dan mengukur pengelolaan serta kinerja pada area seperti:
   a. tindakan yang perlu dilakukan dari tinjauan manajemen sebelumnya;
   b. inspeksi diri, inspeksi oleh pihak ketiga, audit mutu dan audit pemasok;
   c. keluhan, produk kembalian dan penarikan;
   d. perubahan dan penyimpangan;
   e. *batch* yang ditolak;
   f. pengawasan mutu: hasil uji di luar spesifikasi dan hasil uji di luar tren;
   g. perawatan;
   h. kualifikasi dan validasi;
   i. tindakan perbaikan dan pencegahan; dan
   j. manajemen risiko.

1.19. Indikator kinerja utama (*key performance indicators*) seharusnya diidentifikasi, ditetapkan dan dimonitor dengan tujuan untuk perbaikan berkelanjutan.

1.20. Catatan tinjauan manajemen, hasil diskusi serta tindakan perbaikan dan pencegahan harus didokumentasikan.

Pengendalian Perubahan

1.21. Produsen Eksipien harus memiliki prosedur terdokumentasi untuk mengevaluasi dan menyetujui perubahan yang mungkin berdampak pada Eksipien atau penerapan standar ini.

1.22. Manajemen puncak harus menetapkan dan memelihara program pengendalian perubahan di bawah sistem manajemen mutu.

1.23. Manajemen risiko mutu seharusnya digunakan untuk mengevaluasi perubahan yang direncanakan, untuk menentukan dampak potensial terhadap mutu produk, sistem manajemen mutu, dokumentasi, validasi, status pemenuhan persyaratan yang berlaku, kalibrasi, perawatan dan pada sistem lain untuk menghindarkan akibat yang tidak diinginkan dan

untuk merencanakan proses validasi, verifikasi atau upaya kualifikasi ulang yang diperlukan. Perubahan yang signifikan harus diinformasikan kepada pelanggan sebelum pengiriman Eksipien. Hal-hal tersebut seharusnya diatur dalam suatu prosedur tertulis.

1.24. Dokumen terkait pengendalian perubahan harus terdokumentasi secara memadai.

Siklus Hidup dan Prinsip Perbaikan Berkelanjutan

1.25. Produsen Eksipien seharusnya menerapkan pendekatan siklus hidup dan prinsip perbaikan berkelanjutan. Prinsip tersebut seharusnya diterapkan di area yang relevan pada bangunan dan fasilitas, peralatan, instrumen, sarana penunjang, produk dan proses.

1.26. Produsen Eksipien harus menerapkan langkah-langkah untuk terus meningkatkan efektivitas sistem manajemen mutu, prosedur pembuatan dan pengujian, serta mutu produk. Langkah-langkah ini mencakup kajian penyebab utama ketidaksesuaian, investigasi dan hasil keluhan mutu, serta hasil dari inspeksi diri, audit dan tren lainnya.

BAB 2 PERSONALIA

Umum

2.1. Harus tersedia jumlah personel yang memadai dengan kualifikasi, pelatihan, dan/atau pengalaman yang sesuai untuk melaksanakan kegiatan masing-masing.

2.2. Tanggung jawab harus ditetapkan dalam deskripsi pekerjaan secara tertulis.

Pelatihan

2.3. Pelatihan bagi personel (termasuk personel eksternal dan kontrak) dilakukan secara berkala dan mencakup antara lain cara pembuatan yang baik dan kegiatan operasional yang berdampak pada mutu Eksipien. Penilaian terhadap pemahaman tentang topik pelatihan harus dilakukan dan didokumentasikan.

2.4. Pelatihan berkelanjutan berdasarkan manajemen risiko seharusnya direncanakan.

2.5. Catatan pelatihan harus didokumentasikan.

Higiene Personel

2.6. Untuk melindungi Eksipien dari kontaminasi, produsen melakukan penilaian risiko yang terdokumentasi untuk mengidentifikasi area dimana personel atau kegiatan yang dilakukan dapat menimbulkan risiko kontaminasi pada Eksipien. Tindakan higiene personel yang sesuai harus ditetapkan untuk mengendalikan risiko kontaminasi.

2.7. Personel harus menerapkan higiene yang baik dan kebiasaan yang sehat.

2.8. Personel harus mengenakan pakaian bersih dan sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Pakaian pelindung yang sesuai seperti penutup kepala, masker, dan sarung tangan seharusnya dikenakan oleh seluruh personel yang memasuki area produksi di mana produk atau bahan ditangani. Alat pelindung diri tambahan seharusnya dikenakan jika diperlukan.

2.9. Personel seharusnya menghindari kontak langsung dengan bahan awal dan Eksipien.

2.10. Merokok, makan, minum, mengunyah, dan menyimpan makanan dilarang di area produksi dan laboratorium.

2.11. Perhiasan dan aksesoris yang mudah lepas lainnya, termasuk yang ada di dalam saku, harus dilepas dan disimpan untuk menghindari kemungkinan barang tersebut jatuh pada saat produksi Eksipien.

2.12. Personel yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka tidak boleh melaksanakan kegiatan yang memengaruhi mutu Eksipien.

2.13. Personel harus melapor kepada atasan terhadap setiap kondisi kesehatan yang dapat berdampak pada mutu Eksipien.

2.14. Perangkat elektronik seperti ponsel hanya boleh digunakan di area yang diizinkan.

2.15. Perpindahan personel antar area yang digunakan untuk membuat atau mengendalikan bahan yang menimbulkan sensitisasi tinggi atau toksik dan area pembuatan Eksipien sangat tidak dianjurkan. Jika dipersyaratkan, prosedur dekontaminasi secara penuh harus diikuti.

Konsultan

2.16. Konsultan yang memberikan konsultasi terkait desain, produksi, pengemasan, pengujian atau penyimpanan Eksipien seharusnya memiliki pendidikan, pelatihan dan/atau pengalaman yang sesuai.

2.17. Produsen Eksipien harus menyimpan catatan daftar nama, alamat dan kualifikasi konsultan dan jenis jasa yang disediakan.

BAB 3 BANGUNAN DAN FASILITAS

3.1. Bangunan dan fasilitas di mana Eksipien dibuat harus menyediakan ruang yang cukup untuk kegiatan produksi, pengemasan ulang (jika melakukan), pengujian, dan penyimpanan.

3.2. Bangunan dan fasilitas harus ditempatkan, dibangun, dibersihkan, dan dirawat agar sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan.

3.3. Pencegahan kontaminasi harus dipertimbangkan dalam desain, perawatan, dan perbaikan bangunan dan fasilitas.

3.4. Tata letak dan desain bangunan bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan, kecampurbauran, kontaminasi, dan kontaminasi silang terutama saat Eksipien terpapar. Selain itu, tata letak dan desain bangunan harus memungkinkan pembersihan dan perawatan yang efektif tanpa memengaruhi mutu produk.

3.5. Jika berdasarkan penilaian risiko teridentifikasi bahwa diperlukan kelas kebersihan tertentu untuk melindungi mutu Eksipien, produsen harus menetapkan prosedur dan tanggung jawab untuk pembersihan dan/atau sanitasi.

3.6. Hanya personel yang berwenang yang memiliki akses ke area yang relevan.

3.7. Harus tersedia pencahayaan yang cukup.

3.8. Proses pembuatan yang terkait dengan produksi produk yang menyebabkan sensitisasi tinggi (misal alergen) atau produk toksik (misal herbisida dan pestisida) harus dilakukan di fasilitas khusus atau menggunakan peralatan terpisah dari yang digunakan untuk pembuatan Eksipien.

3.9. Keputusan untuk menggunakan fasilitas terpisah atau tersendiri untuk pembuatan Eksipien berisiko tinggi yang digunakan dalam pembuatan Obat seharusnya didasarkan pada hasil kajian risiko menyeluruh yang dilakukan oleh produsen Eksipien. Kajian risiko harus mempertimbangkan persyaratan *health-based exposure limits* (HBEL).

3.10. Metode yang digunakan untuk pemisahan fasilitas tergantung pada sifat, luas, dan risiko dari keseluruhan kegiatan.

Drainase

3.11. Area di mana Eksipien terpapar terhadap lingkungan atau disimpan, saluran pembuangan harus berukuran memadai dan, jika tersambung langsung ke saluran pembuangan di luar, harus dilengkapi dengan penahan udara (*air break*) atau perangkat mekanis lainnya untuk mencegah terjadinya aliran balik.

3.12. Saluran pembuangan harus dirawat dengan baik.

Sarana Pendukung

3.13. Fasilitas untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet seharusnya disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Ruang ganti pakaian untuk area produksi seharusnya berada di area produksi namun terpisah dari ruang produksi.

3.14. Fasilitas cuci tangan harus disediakan, termasuk sabun dan pengering udara.

3.15. Fasilitas toilet bersih harus terpisah dari lingkungan produksi.

BAB 4 PERALATAN DAN SARANA PENUNJANG

4.1. Peralatan dan sarana penunjang harus dipilih, ditempatkan, dirancang, dibangun, dan dirawat sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan.

4.2. Tindakan manajemen risiko harus dilakukan untuk memastikan peralatan dan sarana penunjang tidak berdampak pada mutu Eksipien. Kelemahan desain yang mungkin berdampak pada mutu Eksipien harus diatasi sebagai bagian dari manajemen risiko rutin melalui pelaksanaan penilaian risiko yang mencakup *output* berupa strategi mitigasi terhadap kelemahan desain.

4.3. Pemasangan dan penggunaan peralatan dan sarana penunjang harus meminimalkan risiko kesalahan, kontaminasi, kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran, dan secara umum, setiap dampak merugikan terhadap mutu produk.

4.4. Peralatan, sarana penunjang, dan sistem komputer harus dilakukan *commissioning* dan dikualifikasi secara memadai.

4.5. Peralatan yang digunakan dalam produksi, pengolahan, pengemasan, pengujian, atau penyimpanan Eksipien harus:

a. dirawat dalam kondisi baik dan harus memiliki kapasitas, konstruksi, dan penempatan yang sesuai untuk memudahkan pembersihan, perawatan, dan pengoperasian yang benar. Sifat pembersihan, perawatan, dan pengoperasian yang benar bervariasi tergantung pada jenis peralatan produksi (misal *batch versus* kontinyu). Proses manajemen risiko harus dilakukan untuk menentukan aktivitas dan pengendalian yang sesuai seperti *commissioning* dan/atau kualifikasi sesuai dengan tujuan penggunaan;
b. suku cadang, perlengkapan (*utensils*), dan selang harus dibersihkan dan disimpan dengan benar untuk menjaga kesesuaian penggunaan;
c. jika peralatan ditempatkan di luar ruangan, harus ada pengendalian yang sesuai untuk meminimalkan risiko terhadap mutu Eksipien dari pengaruh lingkungan (misal pengolahan dalam sistem tertutup);
d. dirancang agar permukaan yang kontak dengan produk tidak bersifat reaktif, aditif, atau absorptif; dan

e. dirancang, untuk peralatan yang pembersihannya harus dilepas, penyimpanan peralatan tersebut pada saat tidak digunakan harus terjamin kebersihannya dan harus diperhatikan ketentuan drainase yang sesuai.

4.6. Prosedur tertulis harus dibuat dan diikuti untuk perbaikan, perawatan, pembersihan dan sanitasi peralatan. Kegiatan tersebut tidak boleh berdampak merugikan terhadap mutu Eksipien. Catatan kegiatan harus didokumentasikan.

4.7. Prosedur dan jadwal terkait, kecuali jika dijustifikasi berdasarkan penilaian risiko yang terdokumentasi, harus ditetapkan untuk perawatan peralatan yang digunakan dalam produksi, pengolahan, pengemasan, pengujian, dan penyimpanan Eksipien. Penyimpangan dari jadwal perawatan yang ditetapkan harus dijustifikasi.

4.8. Harus ada catatan mengenai penggunaan, perawatan, dan pembersihan peralatan yang digunakan dalam proses produksi.

4.9. Perbaikan peralatan harus didokumentasikan dan dijustifikasi. Jika terjadi perubahan konfigurasi atau suku cadang dari yang asli, hal tersebut harus ditangani di bawah pengendalian perubahan yang terdokumentasi dan dievaluasi menggunakan penilaian risiko yang terdokumentasi, untuk menentukan tingkat dampak terhadap status kualifikasi peralatan dan mutu Eksipien.

4.10. Prosedur tertulis untuk pembersihan dan sanitasi peralatan dan sarana penunjang harus diikuti, sesuai kebutuhan.

4.11. Catatan pembersihan dan sanitasi harus didokumentasikan untuk menunjukkan status kebersihan atau sanitasi.

4.12. Pembersihan peralatan dilakukan pada interval yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang Eksipien. Justifikasi interval pembersihan harus didokumentasikan dengan tepat.

4.13. Apabila disinfektan dan/atau deterjen diperlukan untuk pembersihan, penilaian terhadap kesesuaiannya harus didokumentasikan.

4.14. Produk yang meninggalkan residu yang tidak dapat dihilangkan secara efektif harus diproduksi dengan peralatan yang terdedikasi.

4.15. Untuk pengolahan kontinyu (*continous processing*), frekuensi pembersihan peralatan harus ditentukan berdasarkan manajemen risiko dan dijustifikasi.

4.16. Peralatan dan instrumen yang diidentifikasi sebagai bagian dari sistem manajemen mutu, termasuk yang digunakan dalam produksi, pengemasan ulang dan pengawasan mutu, harus dikendalikan dengan tepat. Program pengendalian harus mencakup:

a. standardisasi;
b. verifikasi; dan
c. kalibrasi terhadap reagensia, instrumen/alat pengukur (*gauge)* dan perangkat perekam

pada interval yang ditentukan dan sesuai.

4.17. Prosedur tertulis untuk program pengendalian peralatan dan instrumen harus berisi instruksi yang spesifik, jadwal, batas keberterimaan, dan penanganan penyimpangan. Catatan harus disimpan**.**

4.18. Reagensia, pelumas, instrumen/alat, pengukur (*gauge*), dan perangkat perekam yang berisiko terhadap mutu produk tidak boleh digunakan.

Sarana Penunjang

4.19. Sarana penunjang seperti pemanas, ventilasi dan sistem pendingin udara (*Heating, Ventilation and Air Conditioning/HVAC*), air, nitrogen dan sistem udara bertekanan harus sesuai dengan tujuan penggunaan, tidak memiliki dampak merugikan terhadap kegiatan pembuatan atau mutu Eksipien, dan tidak menjadi sumber kontaminasi.

4.20. Jika sistem HVAC digunakan, udara harus disaring hingga tingkat yang sesuai. Desain HVAC harus memastikan bahwa risiko kontaminasi atau kontaminasi silang diminimalkan dan kondisi lingkungan yang ditentukan dicapai dan dipertahankan sesuai tingkat atau kelas kebersihan yang diperlukan.

4.21. Jika berdasarkan penilaian risiko teridentifikasi bahwa sistem tata udara berpotensi menimbulkan risiko terhadap mutu Eksipien, sistem tata

udara harus dirancang dan dirawat untuk memastikan perlindungan yang memadai terhadap Eksipien.

4.22. Efektivitas sistem tata udara harus ditunjukkan.

4.23. Kecuali jika ada justifikasi lain, air yang digunakan dalam pembuatan Eksipien minimal seharusnya memenuhi pedoman WHO untuk air minum (*WHO Guidelines for Drinking-Water Quality*). Jika mutu air minum tidak mencukupi untuk menjamin mutu Eksipien, batas mutu air secara kimia dan/atau mikrobiologi seharusnya ditentukan. Batas mutu air seharusnya konsisten dengan tujuan penggunaan Eksipien yang diinginkan.

4.24. Sistem pemurnian air, jika digunakan, seharusnya dirancang, dipasang, dirawat, dan dioperasikan dengan tepat. Air harus diambil sampelnya dan diuji, dan harus memenuhi spesifikasi yang relevan.

4.25. Jika terjadi gangguan pasokan atau penyimpangan terhadap mutu air, bukti dan alasan yang tepat harus didokumentasikan untuk menunjukkan penyimpangan atau gangguan tersebut tidak menurunkan mutu Eksipien. Produksi Eksipien tidak boleh dimulai kembali sampai terbukti bahwa mutu air telah kembali sesuai yang ditentukan.

4.26. Sistem udara bertekanan dan penghasil nitrogen harus dirancang dan dikendalikan sesuai dengan hasil kajian risiko.

4.27. Alat pengukuran dan alat kontrol yang memerlukan kalibrasi harus dikalibrasi pada interval yang ditentukan.

Sistem Komputerisasi

4.28. Sistem komputerisasi yang dapat memengaruhi mutu Eksipien harus sesuai dengan tujuan penggunaannya. Sistem komputerisasi harus divalidasi dengan tepat. Data mutu harus memenuhi persyaratan integritas data, termasuk manajemen data, *audit trail*, akses, dan hak istimewa untuk pengguna (*access level*).

4.29. Tingkat validasi yang sesuai harus dilakukan untuk sistem komputerisasi.

BAB 5 PRODUKSI

Persetujuan Pemasok

5.1. Bahan baku dan bahan pengemas harus bersumber dari pemasok yang disetujui.

5.2. Bahan baku dan bahan pengemas harus memenuhi spesifikasi yang disepakati. Bahan yang memiliki dampak merugikan terhadap mutu Eksipien tidak boleh digunakan.

5.3. Untuk bahan yang kritikal terhadap mutu Eksipien, produsen Eksipien seharusnya memiliki perjanjian dengan pemasok terkait notifikasi jika ada perubahan.

5.4. Dalam hal tidak ada perjanjian tersebut, penilaian risiko seharusnya dilakukan untuk menunjukkan bahwa perubahan yang dilakukan oleh pemasok tidak akan berdampak pada mutu Ekspien.

5.5. Prosedur untuk persetujuan pemasok dan pemantauan pemasok harus diikuti. Prosedur harus mencantumkan penilaian kinerja pemasok secara berkala untuk memastikan kepatuhan pemasok secara berkelanjutan.

5.6. Catatan terhadap pemilihan, persetujuan, pemantauan dan penilaian kinerja pemasok harus disimpan.

Penanganan Bahan

5.7. Prosedur tertulis harus diikuti untuk penerimaan, pengambilan sampel, penyimpanan, pengujian, dan pelulusan bahan untuk digunakan.

5.8. Produsen harus melakukan kajian risiko untuk setiap bahan yang tidak dilakukan pengambilan sampel sebelum persetujuan dan pelulusan, misal jika bahan sangat berbahaya, beracun untuk diambil sampel dan diuji.

5.9. Bahan termasuk bahan pengemas dan bahan kemasan cetak yang datang, harus dikarantina secara fisik atau administratif sampai bahan

tersebut telah diuji atau diverifikasi dan disetujui untuk digunakan oleh unit mutu.

5.10. Kegiatan pengambilan sampel harus dilakukan:
   a. dengan metode pengambilan sampel yang ditetapkan untuk memperoleh sampel yang representatif di bawah kondisi yang dipersyaratkan;
   b. menggunakan prosedur yang disetujui; dan
   c. menggunakan peralatan pengambilan sampel yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi termasuk kontaminasi silang.

5.11. Produsen Eksipien harus menetapkan pengendalian untuk memastikan wadah bahan yang dikirim dalam jumlah besar dan akan digunakan kembali bebas dari kontaminasi dan/atau kontaminasi silang. Prosedur, kegiatan, dan hasil analisis harus didokumentasikan.

5.12. Jika karantina dan pengendalian stok bahan dikelola dengan sistem komputerisasi, kontrol sistem harus tersedia untuk mencegah penggunaan bahan yang belum diluluskan.

5.13. Bahan harus disimpan sesuai dengan status dan persyaratan pelabelannya.

5.14. Pengujian tambahan yang spesifik, berdasarkan kajian risiko terhadap bahan dan persyaratan farmakope, seharusnya dilakukan, jika diperlukan. Impuritas harus diidentifikasi dan dikendalikan dengan tepat.

5.15. Jika memungkinkan, produsen Eksipien seharusnya melakukan minimal uji identifikasi atau mengonfirmasi identitas terhadap bahan yang datang.

5.16. Dokumen yang memfasilitasi ketertelusuran misal sertifikat analisis (*Certificate of Analysis*/CoA) harus diterima untuk setiap pengiriman dari pemasok.

5.17. Untuk menjaga mutu bahan yang digunakan dalam produksi dan pengemasan Eksipien, kondisi penyimpanan harus ditetapkan, dipantau dan dicatat. Kondisi penyimpanan seharusnya dipertahankan dan penyimpangan yang terjadi harus dievaluasi serta didokumentasikan.

5.18. Prosedur penyimpanan dan penanganan harus ditetapkan untuk:
   a. melindungi wadah, label, penutup, dan segel pengaman;
   b. meminimalkan risiko kontaminasi, kerusakan, atau penurunan mutu; dan
   c. mencegah campurbaur.

5.19. Wadah penyimpanan *bulk* harus diidentifikasi dan diberi label sesuai dengan isinya. Penyimpanan bahan dan Eksipien di luar ruangan dapat diterima sepanjang wadah penyimpanan dapat memberikan perlindungan yang sesuai terhadap kerusakan, kontaminasi, dan hilangnya ketertelusuran.

5.20. Prosedur untuk penanganan produk yang tidak sesuai harus dibuat, mencakup investigasi, evaluasi, dan perlakuan terhadap produk yang tidak sesuai.

5.21. Disposisi bahan, produk antara, dan produk Obat yang tidak sesuai harus disetujui oleh unit mutu dan dicatat. Disposisi akhir terhadap Ekspien dapat berupa:
   a. diluluskan karena Eksipien memenuhi seluruh persyaratan yang ditetapkan untuk pengolahan ulang (*reprocessing)* atau pengerjaan ulang (*reworking*);
   b. diluluskan sebagai bahan non-farmasi; atau
   c. dimusnahkan.

5.22. Bahan hasil perolehan kembali, seperti pelarut, hanya boleh digunakan jika dijustifikasi berdasarkan analisis risiko formal dan memenuhi spesifikasi yang relevan.

5.23. Proses perolehan kembali harus mengikuti prosedur tertulis dan catatan harus disimpan.

5.24. Bahan yang digunakan dalam *batch* Eksipien seharusnya dapat ditelusuri.

5.25. Identifikasi bahan baku yang digunakan dalam proses produksi *batch* harus dapat ditelusuri melalui sistem penomoran *batch* atau sistem lain yang sesuai.

5.26. Bahan baku, termasuk pelarut, terkadang disimpan dalam tangki atau wadah besar, sehingga sulit untuk melakukan pemisahan *batch* secara tepat. Meskipun demikian, penggunaan bahan baku tersebut harus didokumentasikan dalam catatan produksi.

5.27. Produsen harus memiliki pengetahuan yang memadai tentang asal (*origin*) bahan baku yang berasal dari tumbuhan atau hewan.

5.28. Nomor *batch*/lot kemasan yang kontak atau kemasan primer yang digunakan untuk Eksipien harus dicatat dalam catatan *batch* untuk memudahkan identifikasi di mana *batch*/lot kemasan tersebut digunakan.

5.29. Harus tersedia sistem untuk mengidentifikasi status pemeriksaan bahan baku, bahan pengemas, bahan antara, dan Eksipien.

5.30. Penyimpanan bahan dilakukan di lokasi yang teridentifikasi statusnya, namun dapat juga digunakan cara lain selama status bahan dapat diidentifikasi dengan jelas.

5.31. Bahan baku untuk pembuatan Eksipien harus ditimbang atau diukur di area yang sesuai dengan kondisi yang tepat, yang tidak memengaruhi kesesuaiannya saat digunakan. Alat timbang dan ukur harus memiliki ketelitian yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.

5.32. Bahan yang akan digunakan dalam proses produksi harus disimpan dalam wadah yang sesuai dengan label yang mencakup nama bahan dan nomor *batch* yang tertelusur.

5.33. Bahan harus disimpan dalam masa penyimpanan yang telah divalidasi.

5.34. Bahan limbah harus ditangani dan dibuang secara tepat sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan sehingga tidak menimbulkan dampak yang merugikan pada lingkungan.

5.35. Prosedur untuk pengelolaan limbah harus dilaksanakan. Catatan pengolahan dan pembuangan limbah harus didokumentasikan.

Pengolahan

5.36. Produsen harus memiliki prosedur tertulis dan dokumen terkait untuk produksi dan pengendalian Eksipien.

5.37. *Batch* harus diproduksi sesuai dengan prosedur tertulis.

5.38. Proses pembuatan harus dijelaskan secara rinci dan risiko yang terkait dengan produksi dan pengujian harus dikendalikan. Pengendalian ini mencakup persyaratan yang ditentukan dalam farmakope, antara lain spongiform ensefalopati menular (*transmissible spongiform encephalopathy/TSE*) atau spongiform ensefalopati bovina (*bovine spongiform encephalopathy/BSE*) dan impuritas.

5.39. *Batch* harus diproduksi menggunakan peralatan yang sesuai dalam lingkungan yang tepat, dan harus dilindungi dari kemungkinan kontaminasi dan kontaminasi silang.

5.40. Peralatan di area produksi harus diberi label, misal dengan nomor aset atau identifikasi unik lainnya dan status kalibrasi.

5.41. Perubahan dan penyimpangan dalam produksi harus ditangani melalui prosedur yang sesuai.

Pengawasan Selama-Proses

5.42. Pengawasan selama-proses, pengambilan sampel dan pengujian harus dirancang berdasarkan prinsip manajemen risiko sehingga dapat diidentifikasi variabel yang memiliki dampak yang tinggi terhadap mutu produk dapat diidentifikasi.

5.43. Pengawasan selama-proses, pengambilan sampel dan pengujian harus dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis. Catatan harus didokumentasikan.

5.44. Pengawasan selama-proses dapat dilakukan berdasarkan pemantauan proses atau pengujian sampel aktual pada lokasi dan waktu yang ditetapkan.

5.45. Metode pengambilan sampel harus didokumentasikan untuk memastikan sampel yang representatif dan dilabel dengan jelas. Sampel pengawasan selama-proses tidak boleh dikembalikan ke aliran produksi untuk digabungkan ke dalam *batch* akhir.

5.46. Pengujian selama proses produksi harus ditetapkan mencakup jenis, keketatan dan kriteria keberterimaan (misal pengawasan dalam-proses). Semua pengujian dan hasilnya harus didokumentasikan sebagai bagian dari catatan *batch*.

Pencampuran (*Blending/Mixing*)

5.47. Dalam standar ini pencampuran (*blending*) didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau Eksipien yang homogen.

5.48. Kegiatan pencampuran lain yang dapat diterima untuk pembuatan Eksipien termasuk, namun tidak terbatas pada:

a. pencampuran *batch-batch* ukuran kecil untuk meningkatkan ukuran *batch*; atau
b. pencampuran sisa Eksipien pada kemasan dari beberapa *batch* Eksipien yang sama sehingga membentuk suatu *batch* tunggal.

5.49. Proses pencampuran harus dikendalikan untuk memastikan homogenitas *batch* akhir. *Batch* hasil pencampuran harus diberi nomor *batch* yang unik, dan masing-masing *batch* yang digunakan dalam proses pencampuran harus tertelusur.

5.50. Prosedur pengambilan sampel harus diikuti untuk memastikan bahwa sampel yang diambil dari hasil pencampuran mewakili *batch*.

5.51. Setiap *batch* produk yang akan dilakukan pencampuran harus diproduksi sesuai dengan dokumen pembuatan *batch*, diuji secara terpisah, dan memenuhi spesifikasi yang sesuai. *Batch* hasil pencampuran harus diuji dan hasil pengujiannya harus memenuhi spesifikasi.

5.52. Pencampuran *batch* harus dikendalikan dan divalidasi. Prosedur dan catatan harus tersedia dan didokumentasikan. Pencampuran beberapa *batch* yang tidak memenuhi spesifikasi, *batch* yang dipalsukan

(*adulterated*) atau yang dapat memengaruhi mutu Eksipien akhir tidak dapat diterima.

5.53. Produsen Eksipien harus secara reguler mengkaji kemampuan proses dan memastikan konsistensi *batch*-ke-*batch* Eksipien dalam memenuhi spesifikasinya.

Pengemasan dan Pelabelan

5.54. Prosedur tertulis harus diikuti untuk penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan/pengujian, pelulusan/penolakan, serta penanganan lebih lanjut terhadap bahan pengemas dan label. Catatan harus didokumentasikan.

5.55. Bahan pengemas primer harus memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi. Bahan pengemas primer harus bersih dan kering serta tidak boleh bersifat reaktif, aditif atau absorptif.

5.56. Pemilihan sistem pengemasan Eksipien harus dijustifikasi, didokumentasikan dan mencakup hal-hal berikut:
   a. spesifikasi yang terdokumentasi berdasarkan sifat Eksipien, termasuk stabilitas;
   b. sistem pengemasan yang memberikan perlindungan memadai terhadap kerusakan, penyerapan air atau kontaminasi Eksipien selama pengangkutan dan penyimpanan yang direkomendasikan;
   c. komponen sistem pengemasan tidak berinteraksi atau mengontaminasi Eksipien;
   d. metode pemeriksaan/pengujian;
   e. memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
   f. segel anti rusak, kecuali ada justifikasi untuk tidak menggunakan segel anti rusak.

5.57. Bahan kemas cetak, seperti label, harus dalam format yang ditentukan. Informasi pada label harus tidak dapat terhapus.

5.58. Akses ke area penyimpanan bahan kemas cetak harus dikendalikan.

5.59. Stok bahan kemas cetak harus direkonsiliasi secara berkala, termasuk jumlah yang diterima, dikeluarkan/digunakan, dan dikembalikan. Ketidaksesuaian yang ditemukan harus diinvestigasi.

5.60. Label terkodifikasi yang tidak digunakan untuk *batch* yang ditentukan dan label yang rusak harus dimusnahkan. Rekonsiliasi harus dilakukan. Catatan harus didokumentasikan.

5.61. Proses pengemasan harus dilaksanakan sesuai prosedur tertulis. Pengendalian harus diterapkan untuk mencegah kecampurbauran selama pengemasan. Pengendalian harus mencakup pemeriksaan peralatan dan jalur pengemasan dipastikan telah bersih dan bebas dari produk sebelumnya. Kesiapan jalur pengemasan harus dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat.

5.62. Pelabelan kemasan Eksipien harus memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan baik nasional maupun internasional, yang mungkin mencakup langkah-langkah transportasi dan keselamatan. Label harus mencakup minimal hal-hal berikut:

a. nama Eksipien dan *grade*-nya, jika ada;
b. nama produsen Eksipien dan alamat lengkap lokasi produksi;
c. nomor *batch* yang dapat digunakan untuk menentukan riwayat *batch* lengkap;
d. kondisi penyimpanan;
e. jumlah Eksipien dalam setiap wadah; dan
f. tanggal kedaluwarsa (*expiry date*) atau tanggal uji ulang (*retest date/best before*).

5.63. Jika Eksipien dilakukan pengemasan ulang, tanggal asli pembuatan dan tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang harus dipertahankan kecuali jika ada justifikasi ilmiah.

5.64. Kegiatan pengemasan/pelabelan ulang harus mengikuti prinsip yang diatur di atas.

Pengerjaan Ulang (*Reworking*)

5.65. Pengerjaan ulang harus dilakukan melalui prosedur pengendalian perubahan dan didokumentasikan.

5.66. Pengerjaan ulang hanya boleh dilakukan jika hasil dari penilaian risiko menunjukkan bahwa pengerjaan ulang dapat diterima dan disetujui oleh unit mutu.

5.67. Saat melakukan penilaian risiko, investigasi harus diselesaikan dan terdokumentasi dengan mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

a. pengujian tambahan untuk memantau dan mengendalikan pengerjaan ulang;
b. kriteria keberterimaan yang sesuai untuk Eksipien yang dikerjakan ulang;
c. melihat kemungkinan ada pengotor/impuritas baru yang mungkin dihasilkan dari pengerjaan ulang;
d. catatan dan ketertelusuran ke batch asli;
e. dampak terhadap stabilitas atau validitas interval pengujian ulang/evaluasi ulang;
f. perubahan profil komposisi akibat pengerjaan ulang;
g. kinerja dan fungsi Eksipien;
h. pengendalian tambahan yang diperlukan untuk meminimalkan risiko yang memengaruhi mutu Eksipien;
i. notifikasi kepada industri farmasi pengguna terkait Eksipien yang dikerjakan ulang dan memiliki dokumentasi bahwa industri farmasi pengguna telah setuju untuk menerima bahan tersebut.

5.68. Kesetaraan mutu bahan yang dikerjakan ulang dengan bahan asli harus dievaluasi dan didokumentasikan untuk menunjukkan bahwa *batch* tersebut akan sesuai dengan spesifikasi dan karakteristik yang ditetapkan.

5.69. Jika pencampuran digunakan untuk pengerjaan ulang, produk yang dihasilkan harus menunjukkan sifat kimia, fisik dan karakteristik kinerja yang sama seperti hasil produksi rutin.

5.70. Terhadap *batch* hasil pengerjaan ulang, harus dilakukan pengujian yang sesuai termasuk uji stabilitas. *Batch* hasil pengerjaan ulang, harus diluluskan oleh unit mutu jika telah memenuhi spesifikasi yang ditetapkan, dengan menerapkan metode analisis yang sesuai dan tervalidasi.

5.71. Catatan pengerjaan ulang harus didokumentasikan.

Pengolahan Ulang (*Reprocessing*)

5.72. Pengolahan ulang hanya boleh dilakukan jika kegiatan dan proses pengolahan ulang telah dievaluasi secara internal dan dianggap dapat diterima.

5.73. Catatan pengolahan ulang harus didokumentasikan.

BAB 6 PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI

Penyimpanan

6.1. Area penyimpanan harus dirancang, dibangun dan dirawat dengan baik. Area penyimpanan harus tetap bersih dan kering. Ruang yang cukup dan ventilasi yang sesuai harus tersedia.

6.2. Area penyimpanan seharusnya tertutup dengan ruang yang cukup. Jika Eksipien disimpan di luar bangunan, kajian risiko harus dilakukan untuk menentukan pengendalian yang diperlukan untuk melindungi produk dari kontaminasi dan kerusakan.

6.3. Eksipien, produk antara dan bahan baku harus ditangani dan disimpan pada wadah dan kondisi suhu, kelembapan dan cahaya yang sesuai sehingga identitas, mutu dan kemurniannya sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan selama penyimpanan.

6.4. Catatan kondisi penyimpanan harus tersedia. Deviasi dari kondisi penyimpanan yang ditentukan harus dicatat dan dilaporkan sesuai dengan prosedur penanganan penyimpanan.

6.5. Wadah penyimpanan harus diberi label sesuai dengan status dan identitas isinya.

6.6. Program tertulis untuk pengendalian hama di area penyimpanan dan area terkait lainnya harus tersedia. Catatan pelaksanaan harus dinilai dan didokumentasikan.

6.7. Jika menggunakan pihak ketiga dalam program pengendalian hama, harus tersedia perjanjian secara tertulis.

6.8. Rodentisida, insektisida dan fungisida tidak boleh digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Distribusi

6.9. Eksipien harus didistribusikan melalui jalur yang tertelusur. Identitas dan integritas produk, *batch* dan wadah harus dipertahankan setiap saat. Seluruh label harus tetap terbaca.

6.10. Eksipien harus dikirim dengan kondisi sesuai yang tercantum pada label.

6.11. Jika kondisi terkendali diperlukan untuk menjaga mutu Eksipien selama pengiriman, penyedia jasa transportasi harus disediakan instruksi dan mendapat pelatihan untuk mempertahankan kondisi yang diperlukan.

6.12. Untuk pengangkutan dalam jumlah besar (*bulk*) dalam peralatan yang tidak didedikasikan untuk Eksipien, prosedur pembersihan yang tervalidasi harus diterapkan antar pemuatan (*loading*), dan daftar muatan sebelumnya baik yang dibatasi dan/atau yang diperbolehkan harus diberikan kepada perusahaan pengiriman untuk disampaikan kepada penerima. Catatan pembersihan harus disimpan.

6.13. Eksipien hanya boleh dipasok dalam masa kedaluwarsanya atau uji ulang.

6.14. Catatan distribusi harus cukup rinci untuk memungkinkan ketertelusuran jika ada kasus penarikan.

6.15. Catatan distribusi pengiriman Eksipien, termasuk identifikasi dan ketertelusuran, harus disimpan dan minimal mencakup:
   a. nama Eksipien atau pengenal unik;
   b. nomor *batch* Eksipien;
   c. jenis kemasan;
   d. nama dan alamat produsen dan penerima;
   e. jumlah yang dikirim; dan
   f. tanggal pengiriman.

BAB 7 PENGAWASAN MUTU

7.1 Tata letak bagian pengawasan mutu harus memadai.

7.2 Personel harus memiliki kualifikasi dan pelatihan yang memadai.

7.3 Bahan, termasuk bahan baku dan bahan pengemas, dan Eksipien harus diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi yang ditetapkan dan mengikuti prosedur yang disetujui, seperti yang dipersyaratkan dalam farmakope Indonesia, standar lainnya yang diakui (antara lain berupa farmakope lain yang berlaku secara internasional atau metode analisis/ monografi yang ditetapkan oleh Pemerintah) atau dengan prosedur internal *(in-house)* yang tervalidasi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

7.4 Peralatan laboratorium dan instrumen harus sesuai dengan tujuan penggunaan. Peralatan laboratorium dan instrumen harus dirancang, dipasang, dikualifikasi, dilabel, digunakan, dirawat, dan dikalibrasi (jika diperlukan), sesuai dengan prosedur tertulis. Catatan harus didokumentasikan.

7.5 Peralatan dan instrumen yang rusak atau tidak/belum dikalibrasi harus diberi label yang jelas untuk menunjukkan bahwa peralatan dan instrumen tersebut tidak boleh digunakan.

7.6 Standar kalibrasi harus dapat ditelusuri ke standar nasional atau standar kompendial yang diakui, jika diperlukan.

7.7 Harus tersedia prosedur yang disetujui untuk pengambilan sampel, pengoperasian peralatan dan instrumen serta pengujian.

7.8 Prosedur pengujian harus dikembangkan dan divalidasi untuk menguji impuritas yang potensial dan yang telah teridentifikasi berdasarkan kajian risiko.

7.9 Prosedur pengujian yang tervalidasi digunakan secara rutin untuk memastikan bahwa setiap *batch* memenuhi spesifikasi. Pengujian yang tidak rutin seharusnya dijadwalkan dan dijustifikasi untuk memastikan eksipien memenuhi seluruh spesifikasi.

7.10 Untuk menjamin ketertelusuran setiap pengujian, catatan pengujian dan sertifikat analisis harus didokumentasikan**.**

7.11 Catatan pengujian secara umum mencakup minimal hal-hal berikut:

a. nama Eksipien;
b. nomor *batch*;
c. hasil pengujian dan referensi ke spesifikasi (batas) dan prosedur pengujian;
d. tanggal dan nomor referen pengujian;
e. tanggal dan inisial personel yang melakukan pengujian dan personel yang memverifikasi pengujian dan perhitungan, jika berlaku; dan
f. pernyataan jelas mengenai pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lainnya), tanggal dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab.

7.12 Hasil pengujian harus dicantumkan pada sertifikat analisis.

7.13 Sertifikat analisis harus mencakup minimal:

a. nama Eksipien (nama dagang), dan jika berlaku, *grade*, serta nama kompendial dengan referensi kompendial atau referensi ke spesifikasi Eksipien;
b. nama produsen, informasi kontak dan alamat lokasi produksi. Jika lokasi produksi tidak dirinci dalam CoA, maka informasi ini seharusnya dikomunikasikan secara terpisah;
c. tanggal pembuatan;
d. nomor *batch*;
e. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, dan jika sebelumnya telah diuji ulang maka tanggal uji ulang tersebut telah dilakukan;
f. daftar setiap pengujian yang dilakukan;
g. referensi prosedur pengujian;
h. batas atau kriteria keberterimaan;
i. hasil dengan satuan numerik lebih dianjurkan atau pernyataan kesesuaian dengan spesifikasi yang diperlukan;
j. pernyataan kepatuhan terhadap cara pembuatan yang baik (hal ini dapat dikomunikasikan dengan pelanggan);

k. hasil pengujian yang mewakili *batch* dan jika tidak berdasarkan pada pengujian sampel Eksipien, maka dasar terhadap hasil pengujian tersebut harus dikomunikasikan kepada pelanggan; dan
l. nama dan jabatan personel dimana tanda tangan secara fisik/manual tercantum pada CoA atau pernyataan tanda tangan elektronik.
m. kondisi penyimpanan jika dipersyaratkan selain kondisi ruang.

7.14 Untuk menjamin kesesuaian penanganan dan penyimpanan, produsen Eksipien bahan kimia harus mendokumentasikan lembar data keselamatan bahan.

7.15 Lembar data keselamatan bahan harus mencakup minimal:
a. identifikasi;
b. identifikasi bahaya;
c. komposisi/informasi tentang bahan;
d. tindakan pertolongan pertama;
e. tindakan penanggulangan kebakaran;
f. tindakan penanggulangan tumpahan atau kebocoran;
g. penanganan dan penyimpanan;
h. pengendalian paparan/perlindungan diri;
i. sifat fisika dan kimia; dan
j. stabilitas dan reaktivitas.

7.16 Harus tersedia prosedur pelulusan produk yang mencakup evaluasi dan persetujuan terhadap catatan pembuatan dan dokumen pengujian yang sesuai sebelum Eksipien diluluskan oleh unit mutu.

7.17 Hasil uji di luar spesifikasi (HULS) harus diinvestigasi secara menyeluruh dan didokumentasikan sesuai prosedur yang ditetapkan. Harus dilakukan tindakan penanganan yang sesuai.

7.18 Prosedur HULS harus mencakup langkah-langkah detil untuk melaksanakan investigasi dan kriteria yang memperbolehkan pengujian ulang. Prosedur harus menetapkan ketentuan yang sesuai untuk melakukan investigasi terhadap hasil pengujian awal, minimal mencakup:
a. kriteria pengujian ulang;
b. kriteria pengambilan sampel ulang;
c. kebutuhan untuk melakukan investigasi terhadap proses pembuatan untuk menetapkan penyebab penyimpangan jika investigasi

laboratorium tidak menghasilkan penyebab yang dapat disimpulkan yang membatalkan hasil pengujian awal; dan

d. teknik statistik yang akan digunakan.

7.19 Data hasil pengujian awal dan data hasil pengujian ulang harus disertakan dalam laporan investigasi, termasuk bila pengambilan sampel diduga tidak representatif. Hasil investigasi harus digunakan untuk menetapkan disposisi *batch*.

7.20 Jika digunakan, reagen *pro analysis* dan baku primer harus disimpan dengan benar dan tidak perlu diuji pada saat diterima asalkan CoA dari pemasok tersedia.

7.21 Baku sekunder harus disiapkan, diuji, disetujui dan disimpan dengan tepat. Prosedur yang terdokumentasi untuk standardisasi baku sekunder terhadap baku primer harus tersedia. Periode evaluasi ulang untuk baku sekunder harus ditetapkan dan setiap *batch* baku sekunder harus distandardisasi ulang secara berkala sesuai dengan protokol atau prosedur yang terdokumentasi.

7.22 Sampel pembanding dan sampel pertinggal harus disimpan di lokasi yang aman dan di bawah kondisi yang sesuai. Jumlah sampel yang cukup harus disimpan untuk keperluan investigasi dan pengujian, jika diperlukan.

7.23 Waktu penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal harus dijustifikasi dengan mempertimbangkan antara lain tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang.

7.24 Kecuali dapat dijustifikasi, jumlah sampel pertinggal harus minimal dua kali lipat dari jumlah yang diperlukan untuk melakukan pengujian spesifikasi secara lengkap dan disimpan dalam format kemasan yang setara atau lebih protektif dibandingkan sistem kemasan komersial.

7.25 Produsen Eksipien harus menetapkan stabilitas Eksipien yang diproduksi. Uji stabilitas harus dilaksanakan sesuai prosedur dan program yang ditetapkan.

7.26 Prosedur dan program uji stabilitas harus mencakup:

a. jadwal tertulis yang dikaji minimal setiap tahun;

b. jumlah *batch* dan urutan *batch* yang akan ditempatkan pada uji stabilitas;
c. jenis wadah yang akan digunakan;
d. kondisi penyimpanan, termasuk kondisi tekanan *(stress*) (misal suhu tinggi, cahaya, kelembaban atau pembekuan), jika berlaku; dan
e. penggunaan prosedur uji yang menunjukkan parameter stabilitas (*stability-indicating factors*), jika berlaku.

7.27 Hasil uji stabilitas harus dikaji dan dibuat tren.

7.28 Tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang harus ditetapkan untuk setiap Eksipien dan dikomunikasikan kepada pelanggan. Uji/studi stabilitas digunakan untuk menunjukkan tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang Eksipien. Rincian studi tersebut harus didokumentasikan dan dikonfirmasi secara berkala.

7.29 Dalam beberapa kasus, Eksipien sangat mirip dengan Eksipien lain dalam suatu kelompok produk, perbedaan kuantitatif yang minor dari beberapa komponen Eksipien mungkin merupakan satu-satunya variasi yang signifikan dari satu produk ke produk lainnya. Dalam kasus seperti ini, pendekatan *bracketing* dan *matrixing* dapat digunakan untuk menilai stabilitas Eksipien. Pemilihan Eksipien yang digunakan untuk studi tersebut harus ditentukan secara ilmiah dan terdokumentasi. Data dari studi stabilitas tersebut dapat digunakan untuk menentukan stabilitas produk yang serupa.

7.30 Kondisi penyimpanan yang teridentifikasi harus dicantumkan pada label (misal terlindung dari cahaya, suhu).

7.31 Harus dilakukan tindakan untuk menjaga integritas data setiap saat. Produsen Eksipien harus memiliki prosedur untuk memastikan data:
a. dicatat oleh personel yang ditunjuk, terbaca, lengkap, asli (*original*), dicatat pada saat kegiatan dilakukan, dan akurat;
b. dapat tertelusur sumbernya; dan
c. mudah diakses.

7.32 Dokumen laboratorium harus mencakup data lengkap yang diperoleh dari pengujian yang dilakukan untuk memastikan kesesuaian dengan spesifikasi dan standar, termasuk:

a. identitas dan ketertelusuran sampel yang digunakan mencakup nama bahan, nomor *batch* atau kode khusus lain dan tanggal pengambilan sampel;
b. catatan penyiapan sampel yang menunjukkan kesesuaian dengan persyaratan pengujian;
c. referensi metode pengujian yang digunakan beserta data mentah yang diperoleh selama setiap pengujian, termasuk grafik, kromatogram, bagan, dan spektrum dari instrumentasi laboratorium, yang diberi identitas nama bahan dan nomor *batch* yang diuji;
d. catatan perhitungan dari pengujian yang dilakukan;
e. hasil pengujian dan perbandingannya dengan spesifikasi yang ditetapkan; dan
f. nama personel yang melakukan setiap pengujian dan tanggal pengujian tersebut dilakukan.

BAB 8 INSPEKSI DIRI

8.1 Prosedur tertulis dan program untuk inspeksi diri secara berkala harus tersedia.

8.2 Inspeksi diri dilakukan secara rutin sesuai dengan program inspeksi diri. Program inspeksi diri seharusnya didasarkan pada analisis risiko dan dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.

8.3 Prosedur inspeksi diri mencakup frekuensi, metode, tanggung jawab, persyaratan yang diacu, perencanaan dan pelaporan, dengan mempertimbangkan aktivitas, perubahan yang memengaruhi organisasi dan hasil inspeksi sebelumnya.

8.4 Tim yang bertanggung jawab untuk inspeksi diri seharusnya terdiri dari personel dengan pengetahuan dan pengalaman yang sesuai. Anggota tim dapat berasal dari dalam atau pihak ketiga, tetapi anggota tim harus bebas dari konflik kepentingan.

8.5 Ruang lingkup inspeksi diri mencakup:

a. bangunan dan fasilitas;
b. personel;
c. peralatan;
d. pemeliharaan dan kalibrasi;
e. kondisi penyimpanan bahan dan produk jadi;
f. produksi dan kontrol proses;
g. pengawasan mutu;
h. dokumentasi, pembuatan data dan integritas data;
i. pengendalian perubahan dan manajemen deviasi;
j. keluhan dan penarikan;
k. kualifikasi dan validasi; dan
l. prosedur pembersihan.

8.6 Pelaksanaan inspeksi diri harus mempertimbangkan penggunaan akhir Eksipien. Sangat penting untuk mengetahui apakah Eksipien digunakan dalam penyiapan sediaan steril. Produsen Eksipien bertanggung jawab untuk memastikan bahwa Eksipien bebas dari pirogen jika produsen membuat pernyataan semacam itu dalam spesifikasi, label atau *drug master file*.

8.7 Inspeksi diri juga harus memastikan bahwa tindakan yang tepat tersedia untuk mencegah kontaminasi bahan selama produksi dan penyimpanan.

8.8 Hasil inspeksi diri didokumentasikan, termasuk tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan.

BAB 9 KELUHAN, PENARIKAN, PRODUK KEMBALIAN DAN PEMUSNAHAN

Keluhan Produk

9.1 Harus tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan pencatatan dan investigasi terhadap keluhan.

9.2 Seluruh keputusan yang dibuat dan tindakan yang dilakukan sebagai hasil dari penanganan keluhan seharusnya dicatat dan didokumentasikan.

9.3 Catatan keluhan seharusnya mencakup minimal hal-hal berikut:
a. tanggal penerimaan keluhan;
b. nama, alamat, dan detail relevan lainnya dari pihak yang menyampaikan keluhan;
c. rincian keluhan, termasuk nama Eksipien dan nomor *batch*;
d. rincian investigasi berdasarkan penilaian risiko mutu dan tindakan yang dilakukan;
e. salinan respon yang diberikan; dan
f. keputusan akhir berdasarkan hasil investigasi.

9.4 Tindakan perbaikan dan tindakan lanjutan (*follow-up actions*) yang sesuai seharusnya ditentukan setelah dilakukan investigasi dan evaluasi keluhan.

9.5 Jika relevan, penarikan produk seharusnya dipertimbangkan.

9.6 Catatan keluhan harus didokumentasikan untuk mengevaluasi tren.

Penarikan Produk

9.7 Harus tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan pengelolaan penarikan Eksipien secara cepat dan efektif. Jika penarikan disebabkan oleh Eksipien yang terkontaminasi atau yang dipalsukan, atau alasan lain yang dapat membahayakan pasien, produsen harus segera melaporkan hal tersebut kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan.

9.8 Prosedur penarikan seharusnya mencakup:
a. tanggung jawab personel yang terlibat dalam penarikan;

b. bagaimana penarikan seharusnya diinisiasi;
c. pihak yang seharusnya dinotifikasi tentang penarikan;
d. bagaimana bahan yang ditarik seharusnya ditangani;
e. bagaimana ketidaksesuaian rekonsiliasi diatasi; dan
f. bagaimana melaksanakan simulasi penarikan (*mock recall*) untuk menguji efektivitas prosedur penarikan secara periodik.

9.9 Eksipien yang ditarik dari peredaran harus diidentifikasi dan dikarantina hingga ada keputusan akhir dari unit mutu.

9.10 Catatan penarikan dan simulasi penarikan (*mock recall*) Eksipien harus didokumentasikan.

Produk Kembalian

9.11 Prosedur tertulis yang menjelaskan penanganan Eksipien kembalian mulai dari penerimaan, karantina hingga keputusan akhir harus tersedia, yang mencakup untuk evaluasi, penyimpanan, pengujian, dan pengolahan ulang atau pengerjaan ulang Eksipien yang dikembalikan.

9.12 Produk kembalian harus diidentifikasi dengan jelas dan disimpan di area khusus/terdedikasi secara terkendali untuk mencegah penggunaan yang tidak disengaja atau pelulusan untuk penjualan sampai evaluasi terhadap mutu produk selesai dilakukan oleh unit mutu.

9.13 Produk kembalian seharusnya diputuskan untuk dijual kembali hanya jika unit mutu telah melakukan evaluasi dan memastikan bahwa integritas produk dan pemenuhan terhadap persyaratan kondisi penyimpanan dan/atau transportasi telah terpenuhi untuk setiap kemasan.

9.14 Faktor-faktor yang menunjukkan integritas produk minimal mencakup sebagai berikut:
a. tidak ditemukan bukti perusakan;
b. kemasan asli tidak rusak; dan
c. sisa masa simpan tidak menghalangi untuk dijual kembali.

9.15 Catatan produk kembalian harus disimpan dan minimal mencakup:
a. nama Eksipien;
b. nomor *batch*/lot;

c. alasan pengembalian;
d. jumlah;
e. identitas pihak yang mengembalikan;
f. evaluasi yang telah dilakukan; dan
g. keputusan akhir terhadap produk kembalian.

Pemusnahan

9.16 Keputusan akhir terhadap produk kembalian harus disetujui oleh unit mutu. Kondisi penyimpanan dan pengiriman Eksipien seharusnya dipertimbangkan saat memutuskan tindak lanjut terhadap produk yang dikembalikan. Jika kondisi wadah menimbulkan keraguan terhadap keamanan, mutu, atau kemurnian Eksipien, produk tersebut seharusnya dimusnahkan, kecuali jika justifikasi ilmiah dan integritas produk dapat membuktikan bahwa produk memenuhi standar mutu yang telah ditentukan.

9.17 Berita acara pemusnahan yang berisi detail yang diperlukan untuk memungkinkan ketertelusuran produk, *batch*, dan informasi terkait seharusnya tersedia dan minimal memuat keterangan mengenai:
a. hari, tanggal, dan tempat/lokasi pemusnahan;
b. nama produsen dan perwakilan produsen Eksipien;
c. pihak yang memusnahkan, jika menggunakan pihak ketiga;
d. saksi lainnya misal Badan Pengawas Obat dan Makanan jika Eksipien yang dimusnahkan berasal dari penarikan;
e. nama dan bentuk Eksipien;
f. jumlah Eksipien;
g. nomor *batch*;
h. cara pemusnahan; dan
i. tanda tangan:
   1) perwakilan produsen;
   2) pihak yang memusnahkan, jika dilakukan oleh pihak ketiga; dan
   3) saksi lainnya, misal Badan Pengawas Obat dan Makanan jika Eksipien yang dimusnahkan berasal dari penarikan.

9.18 Pemusnahan terhadap Eksipien hasil penarikan harus dilaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan.

9.19 Jika wadah Eksipien yang dikembalikan digunakan kembali, seluruh pelabelan sebelumnya harus dihilangkan. Wadah harus dibersihkan dengan tepat dan tidak boleh ada risiko kontaminasi silang.

BAB 10 DOKUMENTASI

10.1 Dokumen seperti standar operasional prosedur, spesifikasi, dan dokumen lain yang terkait dengan produksi dan pengendalian Eksipien disiapkan, dikaji, diperbarui, disetujui, dan didistribusikan sesuai dengan prosedur tertulis.

10.2 Penerbitan, revisi, penarikan, dan penyimpanan dokumen seharusnya dikendalikan secara tepat sesuai dengan cara dokumentasi yang baik.

10.3 Dokumen disimpan untuk jangka waktu yang ditetapkan. Waktu penyimpanan dokumen dijustifikasi untuk memastikan ketersediaan informasi saat diperlukan. Waktu penyimpanan seharusnya lebih lama dari tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa produk.

10.4 Jika pengisian data dalam dokumen diperlukan, pengisian tersebut harus jelas, dapat dibaca dan tidak bisa dihapus. Pengisian harus dilaksanakan sesuai dengan cara dokumentasi yang baik dan persyaratan integritas data.

10.5 Pengendalian integritas data untuk proses pembuatan dan distribusi Eksipien harus sepadan dengan risiko yang terkait dengan penggunaan data. Tingkat pengendalian yang lebih tinggi harus diterapkan jika hilangnya integritas data dapat mengganggu kepatuhan terhadap cara pembuatan yang baik, berdampak pada kepercayaan terhadap mutu Eksipien, menyebabkan kegagalan atau penolakan produk Obat atau menimbulkan potensi bahaya pada pasien.

10.6 Catatan seharusnya dibuat atau dilengkapi saat kegiatan dilakukan sedemikian rupa sehingga semua kegiatan penting dapat tertelusur ke personel yang membuat catatan, termasuk tanda tangan dan tanggal. Koreksi yang dilakukan pada isian data yang salah seharusnya diberi tanggal dan ditandatangani, dengan penjelasan alasan perubahan jika diperlukan dan catatan/isian data asli masih tetap dapat terbaca.

10.7 Dokumen dan catatan elektronik seharusnya memenuhi persyaratan untuk cara dokumentasi yang baik dan cara penggunaan sistem komputerisasi yang baik.

10.8 Jika tanda tangan elektronik digunakan, maka harus dikendalikan atau diotentifikasi untuk memberikan keamanan yang setara dengan tanda tangan manual.

Standar Prosedur Operasional dan Catatan

10.9 Standar prosedur operasional dan catatan terkait harus tersedia minimal untuk hal-hal berikut:
a. peralatan;
b. peralatan dan instrumen analisis;
c. hasil uji di luar spesifikasi;
d. perawatan dan kalibrasi;
e. pembersihan dan sanitasi;
f. personel, seperti pelatihan, pakaian, dan higiene;
g. kualifikasi dan validasi;
h. inspeksi diri;
i. keluhan;
j. penarikan; dan
k. produk kembalian.

10.10 Standar prosedur operasional untuk pengambilan sampel harus mencantumkan personel atau bagian yang berwenang melakukan pengambilan sampel dan instruksi pengambilan sampel.

10.11 Standar prosedur operasional yang menjelaskan detil sistem penomoran *batch* (lot) harus memastikan bahwa setiap *batch* Eksipien diidentifikasi dengan nomor *batch* yang spesifik.

10.12 Catatan pengujian harus didokumentasikan.

10.13 Harus tersedia prosedur tertulis untuk pelulusan dan penolakan.

10.14 Catatan distribusi setiap *batch* Eksipien harus didokumentasikan.

10.15 Catatan untuk peralatan utama dan kritis seharusnya disimpan jika sesuai. Catatan ini mencakup kegiatan kualifikasi, kalibrasi, perawatan, pembersihan, atau perbaikan, termasuk tanggal dan identitas personel yang melakukan kegiatan tersebut.

Spesifikasi

10.16 Spesifikasi harus dibuat dan disimpan untuk bahan awal, bahan pengemas, Eksipien, dan bahan terkait lainnya jika diperlukan.

10.17 Atribut mutu, batas keberterimaan, dan prosedur pengujian harus ditetapkan. Monografi farmakope yang relevan, jika tersedia, seharusnya dipertimbangkan atau digunakan sebagai dasar untuk pengembangan spesifikasi internal produsen.

10.18 Uji identitas yang spesifik untuk Eksipien harus ditetapkan melalui teknologi pengujian seperti spektrometri inframerah dan kromatografi.

10.19 Jika Eksipien diekstraksi dari pelarut organik atau dimurnikan dengan menggunakan pelarut organik, spesifikasi seharusnya mencakup pengujian dan batasan untuk pelarut residual dan reaktan lainnya.

10.20 Spesifikasi kemasan seharusnya dibuat untuk seluruh Eksipien untuk memastikan konsistensi perlindungan produk selama penyimpanan dan pengangkutan, untuk menjaga stabilitas produk dan melindungi produk dari kontaminasi dan infestasi.

Impuritas

10.21 Batas yang sesuai untuk impuritas harus ditetapkan. Batas ini seharusnya didasarkan pada data toksikologi yang sesuai, atau batas yang dijelaskan dalam persyaratan kompendial nasional. Proses pembuatan harus dikendalikan secara memadai sehingga impuritas tidak melebihi spesifikasi yang telah ditetapkan.

10.22 Pada beberapa proses pembuatan, partikel yang tidak larut dan terlihat tidak dapat sepenuhnya dihilangkan. Partikel ini seharusnya tidak dianggap sebagai impuritas. Namun, produsen Eksipien seharusnya menerapkan strategi mitigasi berdasarkan penilaian risiko yang terdokumentasi untuk menjaga adanya partikel tersebut pada tingkat yang dapat diterima.

Prosedur dan Catatan *Batch* Produksi

10.23 Prosedur seperti dokumen induk pembuatan *batch* (produksi dan pengemasan induk) untuk setiap Eksipien harus disiapkan dan disahkan (ditandatangani dan diberi tanggal).

10.24 Dokumen induk pembuatan *batch* seharusnya mencakup hal-hal berikut:

a. nama Eksipien yang sedang dibuat;
b. daftar lengkap bahan (formula), ketertulusuran bahan (termasuk bahan *recycled* dan bahan perolehan kembali (*recovered*, misal pelarut organik) dan jumlah;
c. lokasi produksi;
d. peralatan yang digunakan, perawatan dan status bersih alat;
e. instruksi produksi yang rinci, pengawasan selama-proses dan diagram alir, jika diperlukan;
f. tindakan pencegahan yang seharusnya diikuti, jika sesuai;
g. bahan dan instruksi pelabelan dan pengemasan; dan
h. identitas personel yang melakukan kegiatan.

10.25 Catatan berisi informasi rinci yang berkaitan dengan produksi dan pengendaliannya seharusnya tersedia untuk Eksipien yang diproduksi.

10.26 Untuk proses kontinyu, *batch* dan catatannya seharusnya ditentukan (misal berdasarkan waktu atau jumlah yang ditetapkan). Catatan mungkin berada di lokasi yang berbeda tetapi harus mudah diambil.

10.27 Catatan pembuatan seharusnya menyediakan informasi yang dapat ditelusuri, termasuk hal-hal berikut:

a. nomor *batch*;
b. tanggal dan waktu, jika sesuai;
c. nomor identifikasi peralatan yang digunakan;
d. inspeksi terhadap area pembuatan, pengemasan dan pelabelan sebelum dan sesudah penggunaan;
e. data bahan yang ditambahkan (misal nomor *batch* dan jumlah bahan serta waktu bahan tersebut ditambahkan) untuk memungkinkan ketertulusuran;
f. hasil aktual pengujian;
g. informasi mengenai pengambilan sampel yang dilakukan;
h. tanda tangan operator dan supervisor;

i. catatan pengemasan, bahan pengemas dan label;
j. catatan penyimpangan yang terjadi;
k. hasil pengujian selama proses dan untuk pelulusan;
l. pernyataan hasil teoritis (*theoretical yield*) dan kisaran (*range*) yang diperbolehkan (penyimpangan harus diinvestigasi):
   1) untuk Eksipien yang diproduksi dengan menggunakan proses *batch* (*batch process*), kuantitasnya dinyatakan sebagai persentase hasil teoritis, kecuali jika ada justifikasi lain.
   2) untuk Eksipien yang diproduksi dengan proses kontinyu, hasil seharusnya dipantau untuk memastikan Eksipien tersebut berada dalam kisaran (*range*) yang ditetapkan; dan
m. pernyataan hasil nyata (*actual yield*).

10.28 Produsen harus menunjukkan bahwa:
a. *batch* homogen dan sesuai dengan spesifikasinya;
b. proses mampu digunakan untuk memastikan konsistensi *batch*-ke-*batch*;
c. *batch* tidak dicampur dengan bahan dari *batch* lain untuk tujuan menyembunyikan atau mengencerkan bahan palsu;
d. sampel telah diambil saat diperlukan, sesuai dengan rencana pengambilan sampel yang memastikan sampel yang representatif diambil;
e. *batch* telah uji dengan menggunakan metode pengujian dan prosedur yang ditetapkan secara ilmiah; dan
f. masa simpan Eksipien didukung oleh justifikasi ilmiah, termasuk data dan literatur, dengan memperhitungkan stabilitas Eksipien dalam kemasan.

10.29 Jika sistem komputerisasi digunakan dalam produksi, data dan catatan elektronik harus mematuhi pedoman sistem komputerisasi yang baik. Sistem seharusnya sesuai dengan tujuan penggunaan.

10.30 Jika sistem komputerisasi digunakan, aspek seperti pembatasan akses dan otorisasi, integritas data, *audit trail*, dan sistem *backup-restore* harus dipertimbangkan selama kajian risiko, pengendalian risiko yang sesuai diidentifikasi dan diterapkan.

Label

10.31 Eksipien harus diberi label. Label harus jelas, tidak ambigu dan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Harus tersedia prosedur penanganan terhadap pelabelan yang salah, mencakup investigasi, evaluasi dan penanganan produk yang tidak sesuai.

10.32 Informasi pada label harus memuat paling sedikit hal-hal sebagai berikut:

a. nama Eksipien dan *grade*;
b. nomor *batch*;
c. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, jika berlaku;
d. kondisi penyimpanan khusus atau tindakan pencegahan penanganan yang mungkin diperlukan;
e. peringatan dan tindakan pencegahan lain yang sesuai; dan
f. nama dan alamat produsen.

BAB 11 KEGIATAN ALIH DAYA

11.1 Jika pembuatan, pengujian atau kegiatan lain yang dapat memengaruhi mutu Eksipien dialihdayakan, tanggung jawab terhadap mutu Ekspien tetap pada produsen Eksipien dan tindakan pengendalian harus ditetapkan. Produsen seharusnya menetapkan pihak yang mendokumentasikan catatan, hasil dan laporan terhadap kegiatan yang disubkontrakkan.

11.2 Produsen Eksipien harus mampu menunjukkan bahwa prinsip cara pembuatan yang baik yang diatur dalam standar ini diterapkan dalam kegiatan alih daya tersebut.

11.3 Produsen Eksipien harus memiliki kontrak perjanjian secara tertulis dengan penerima kontrak, yang mengomunikasikan:

a. jenis kegiatan yang dikontrakkan, proses dan bahan yang kritikal terhadap mutu, mencakup:
   1) nama, nomor kode atau identifikasi lain yang dapat tertelusur ke spesifikasi bahan baku dan bahan kemas;
   2) bagan/gambar, persyaratan proses, pengawasan selama-proses, pengujian dan data teknis lain yang relevan;
   3) persetujuan terhadap:
      a) bahan;
      b) metode, proses, dan peralatan; dan
      c) pelulusan bahan dan proses; dan
   4) persyaratan terkait kompetensi personel termasuk kualifikasi yang dipersyaratkan oleh peraturan perundang-undangan;
b. perlunya kepatuhan terhadap prinsip cara pembuatan yang baik;
c. catatan, hasil dan laporan yang perlu disimpan, lama penyimpanan, dan personel yang melakukan;
d. pengendalian, pemantauan dan evaluasi terhadap kinerja penerima kontrak;
e. persyaratan pengendalian perubahan termasuk subkontrak;
f. persyaratan untuk kegiatan verifikasi atau validasi yang dilakukan oleh penerima kontrak; dan
g. audit berkala oleh produsen Eksipien.

11.4 Kontrak tertulis antara pemberi dan penerima kontrak:

a. disepakati dan ditandatangani oleh pimpinan/penanggung jawab pabrik dan kepala unit mutu dari masing-masing pemberi kontrak dan penerima kontrak; dan
b. harus mencantumkan alamat lengkap pemberi dan penerima kontrak.

11.5 Pengujian Eksipien secara alih daya hanya dapat dilakukan oleh laboratorium produsen Ekspien lain yang tersertifikasi cara berlaboratorium pengawasan mutu yang baik (*Good Control Laboratory Practice*/GCLP) atau laboratorium lain yang terakreditasi dengan ruang lingkup pengujian yang dikontrakkan dari otoritas yang berwenang.

BAB 12 KUALIFIKASI DAN VALIDASI

12.1 Ruang lingkup dan tingkat kualifikasi dan validasi harus ditentukan berdasarkan prinsip manajemen risiko.

12.2 Produsen harus dapat menyediakan bukti yang terdokumentasi untuk menunjukkan bahwa bangunan dan fasilitas, peralatan, sarana penunjang, prosedur, dan proses telah sesuai dan secara konsisten memberikan hasil yang ditentukan.

12.3 Harus tersedia prosedur kualifikasi dan validasi yang disetujui. Protokol dan catatan kualifikasi dan validasi yang dilakukan harus didokumentasikan.

12.4 Luas cakupan kualifikasi dan validasi dapat dijustifikasi lebih lanjut dengan mempertimbangkan data dari pengembangan dan perbesaran *batch* (*scale-up)*, studi kapabilitas proses, dan pengkajian mutu produk.

12.5 Sistem manajemen mutu harus menyediakan bukti berkelanjutan bahwa proses produksi mampu secara konsisten mencapai hasil mutu yang diinginkan berdasarkan pengetahuan terkait parameter proses, atribut Eksipien, dan keterkaitannya.

12.6 Pengetahuan tentang proses dapat didasarkan pada studi kapabilitas proses, laporan pengembangan produk, laporan perbesaran *batch* (*scale-up)*, dan/atau pengkajian mutu produk.

12.7 Program validasi lengkap yang biasanya dilakukan dalam industri farmasi mungkin tidak selalu dilakukan oleh produsen Eksipien, namun pengujian produk saja tidak cukup untuk mengungkap variasi yang mungkin terjadi.

12.8 Validasi harus dilakukan jika:

a. pengujian saja mungkin tidak cukup untuk mengungkap variasi di luar batasan proses; atau
b. luaran (*output*) yang dihasilkan tidak dapat diverifikasi melalui pemantauan atau pengukuran berikutnya.

12.9 Produsen Eksipien harus memiliki prosedur untuk menilai dan mendokumentasikan dampak perubahan terhadap status validasi.

GLOSARIUM

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

Bahan pengemas
Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau Eksipien selama penyimpanan dan pengangkutan.

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

Catatan *batch*
Dokumentasi yang menyediakan riwayat pembuatan suatu *batch* Eksipien.

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

Dipalsukan (*adulterated*)
Berkaitan dengan suatu produk antara atau produk (baik sebagian maupun keseluruhan) yang terkontaminasi, tidak aman, tidak terbukti aman, kotor, atau diproduksi dalam kondisi tidak higienis, atau ditemukan telah diproduksi, dikendalikan, disimpan atau didistribusikan tidak sesuai dengan cara pembuatan yang baik, atau mengandung zat apa pun yang dapat mengurangi mutu atau kemurniannya atau membuatnya membahayakan kesehatan.

Impuritas
Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau Eksipien.

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

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

Kontaminasi
Masuknya impuritas kimiawi atau mikrobiologi yang tidak diinginkan atau benda asing ke dalam atau pada bahan awal, produk antara atau Eksipien selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Kontaminasi silang
Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

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

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

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

Lot
Lihat *Batch.*

Manajemen Puncak
Orang atau sekelompok orang yang mengarahkan dan mengendalikan organisasi pada level tertinggi. Level tertinggi dapat berada di level lokasi atau level perusahaan dan akan bergantung pada cara pengorganisasian sistem manajemen mutu.

Masa simpan
Periode waktu suatu Eksipien, jika disimpan dengan benar, diharapkan memenuhi spesifikasi, biasanya ditentukan oleh studi stabilitas. Masa simpan digunakan untuk menentukan tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa.

Mother liquor
Cairan pekat yang produknya diperoleh melalui penguapan, pembekuan dan kristalisasi (atau cairan residu yang tersisa setelah proses kristalisasi atau isolasi). Suatu *mother liquor* dapat mengandung bahan tidak bereaksi, produk antara, sejumlah Eksipien dan/atau impuritas. *Mother liquor* dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

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

Nomor Lot
Lihat Nomor *batch.*

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

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

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

Pengawasan mutu
Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

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

Pengendalian perubahan
Sistem formal dimana perwakilan yang terkualifikasi dari berbagai disiplin ilmu yang sesuai mengkaji usulan atau perubahan aktual yang mungkin memengaruhi status validasi, dengan tujuan untuk menetapkan perlunya mengambil tindakan untuk memastikan bahwa sistem tetap dalam kondisi tervalidasi.

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

Pengolahan kontinyu (*continous processing)*
Suatu proses yang terus menerus menghasilkan bahan dari pasokan bahan baku yang berkesinambungan.

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

Produk antara
Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses Eksipien yang mengalami perubahan molekular lebih lanjut atau pemurnian sebelum menjadi Eksipien. Produk antara dapat atau tidak dapat diisolasi.

Produksi
Semua kegiatan yang terlibat dalam penyiapan Eksipien mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan Eksipien.

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

Proses *batch* (*batch process*)
Proses produksi atau langkah pengolahan yang menghasilkan Eksipien dari pasokan bahan baku yang terpisah yang tersedia sebelum reaksi selesai.

Rantai pasokan
Semua langkah dalam keseluruhan rantai distribusi mulai dari titik di mana Eksipien dipindahkan dari luar kendali bahan produsen asli ke sistem manajemen hilir, hingga ke pengguna akhir Eksipien.

Sertifikat analisis
Dokumen yang mencantumkan metode pengujian, spesifikasi, dan hasil pengujian dari sampel yang mewakili data *batch* atau data dalam proses dari bahan yang akan dikirim.

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

Sistem komputerisasi
Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

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

Tanggal kedaluwarsa (*expiry date*)
Tanggal yang diberikan pada wadah/label Eksipien yang menunjukkan waktu di mana Eksipien diharapkan untuk tetap berada dalam batas spesifikasi masa simpan yang telah ditetapkan jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan dan setelah tanggal tersebut tidak boleh digunakan.

Tanggal uji ulang (*retest date*)
Tanggal di mana suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih sesuai untuk digunakan.

Unit mutu
Suatu unit organisasi yang independen dari produksi yang memenuhi tanggung jawab baik pemastian mutu maupun pengawasan mutu. Unit tersebut dapat dalam bentuk terpisah antara unit pemastian mutu dan unit pengawasan mutu atau suatu unit yang berdiri sendiri atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasinya.

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

Verifikasi
Penerapan metode, prosedur, pengujian, dan evaluasi lainnya, selain pemantauan, untuk menentukan kepatuhan terhadap persyaratan dan spesifikasi yang ditetapkan.