**BAB II**

# TINJAUAN UMUM

## 2.1 Industri Farmasi

**2.1.1 Pengertian Industri Farmasi**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 industri farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembu- atan obat atau bahan obat. Pembuatan obat adalah seluruh tahapan kegiatan dala menghasilkan obat, yang meliputi pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, produksi, pengemasan, pengawasan mutu dan pemastian mutu sampai diperoleh obat untuk didistribusikan. Industri farmasi sebagai industri penghasil obat, dituntut untuk dapat menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan khasiat, keamanan dan mutu alam dosis yang digunakan untuk tujuan pengobatan karena menyangkut soal nyawa manusia, industri farmasi dan produknya diatur dalam CPOB.

* + 1. **Persyaratan Industri Farmasi**

Proses pembuatan obat dan/atau bahan obat hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi. Setiap pendirian industri farmasi wajib memperoleh Izin Indus- tri Farmasi dari Direktur Jenderal. Direktur Jenderal yang dimaksud adalah Direktur Jenderal pada Kementerian Kesehatan yang bertugas dan bertanggung jawab dalam pembinaan kefarmasian dan alat kesehatan (Menkes RI, 2010). Persyaratan untuk memperoleh izin industri farmasi sebagaimana dimaksud pasal 4 ayat (1) terdiri atas:

1. Berbadan usaha berupa perseroan terbatas.
2. Memiliki rencana investasi dan kegiatan perubahan obat.
3. Memiliki Nomor Pokok Wajib Pajak (NPWP).
4. Memiliki secara tetap paling sedikit tiga orang apoteker Warga Negara Indonesia masing-masing sebagai penanggung jawab pemastian mutu, produksi dan pengawasan mutu.
5. Komisaris dan direksi tidak pernah terlibat baik langsung atau tidak langsung dalam pelanggaran peraturan perundang-undangan di bidang kefarmasian.

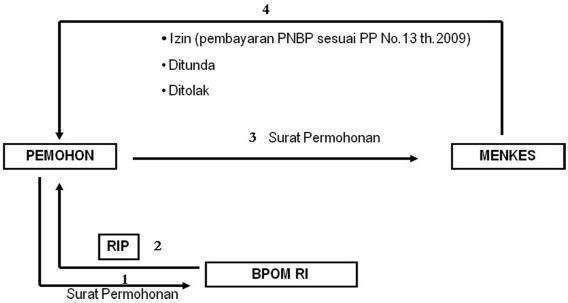
**2.1.3 Perizinan Industri Farmasi**

Setiap pendirian Industri Farmasi wajib memperoleh izin industri farmasi dari Direktur Jenderal. Industri Farmasi yang membuat obat dan/atau bahan obat yang termasuk dalam golongan narkotika wajib memperoleh izin khusus untuk memproduksi narkotika sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Menkes RI, 2010).

* + - 1. **Izin Prinsip Industri Farmasi**

Berdasarkan Permenkes RI Nomor1799/Menkes/Per/XII/2010, untuk memperoleh Izin Usaha Industri Farmasi diperlukan persetujuan prinsip. Tata cara permohonan persetujuan prinsip industri farmasi sebagai berikut:

1. Permohonan persetujuan prinsip diajukan kepada Direktur Jenderal dengan tembusan kepada Kepala Badan dan Kepala Dinas Kesehatan Provinsi.
2. Sebelum pengajuan permohonan persetujuan prinsip, pemohon wajib mengajukan permohonan persetujuan Rencana Induk Pembangunan (RIP) kepada Kepala Badan.
3. Persetujuan Rencana Induk Pembangunan (RIP) diberikan oleh Kepala Badan dalam bentuk rekomendasi hasil analisis Rencana Induk Pembangunan (RIP) paling lama dalam jangka waktu 14 (empat belas) hari kerja sejak permohonan diterima.
4. Permohonan persetujuan prinsip diajukan dengan kelengkapannya.
5. Persetujuan prinsip diberikan oleh Direktur Jenderal paling lama dalam waktu (empat belas) hari kerja setelah permohonan diterima atau menolaknya.
6. Pemohon izin industri farmasi dengan status Penanaman Modal Asing atau Penanaman Modal Dalam Negeri yang telah mendapatkan Surat Persetujuan Penanaman Modal dari instansi yang menyelenggarakan urusan penanama.
7. Modal, wajib mengajukan permohonan persetujuan prinsip sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal ini (Ditjen Binfar dan Alkes RI,2011).



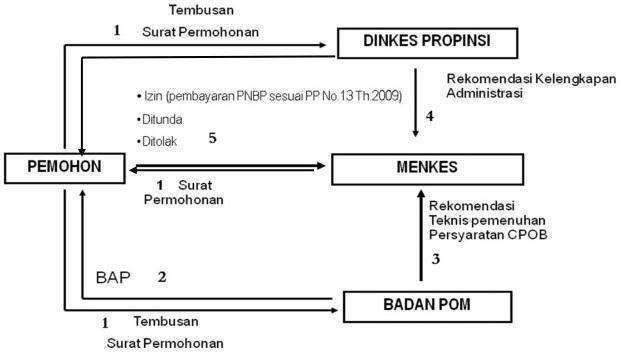
**Gambar 1.** Tata Cara Pemerian Persetujuan Prinsip

Pada pasal 12 disebutkan ketentuan tentang persetujuan prinsip industri farmasi, yang berbunyi ;

1. Persetujuan prinsip berlaku selama 3 (tiga) tahun.
2. Persetujuan prinsip dapat diubah berdasarkan permohonan dari pemohon izin industri farmasi yang bersangkutan.
3. Dalam hal tertentu yang berkaitan dengan pelaksanaan penyelesaian pembangunan fisik, atas permohonan pemohon, jangka waktu 3 (tiga) tahun sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diperpanjang oleh Direktur Jenderal untuk paling lama 1 (satu) tahun.
4. Pada saat pemohon izin industri farmasi mulai melakukan pembangunan fisik, yang bersangkutan dapat menyampaikan surat permohonan impor mesin-mesin dan peralatan lainnya termasuk peralatan pengendalian pencemaran sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
5. Selama melaksanakan pembangunan fisik, yang bersangkutan wajib menyampaikan laporan informasi kemajuan pembangunan fisik setiap 6 (enam) bulan sekali kepada Direktur Jenderal dengan tembusan kepada Kepala Badan dan kepala dinas kesehatan provinsi dengan menggunakan contoh sebagaimana tercantum dalam Formulir 6 terlampir.
6. Persetujuan prinsip batal demi hukum apabila setelah jangka waktu 3 (tiga) tahun sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan/atau setelah jangka waktu 1 (satu) tahun perpanjangan sebagaimana dimaksud pada ayat (3), pemohon belum menyelesaikan pembangunan fisik, dengan memperhatikan ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (5).

**2.1.3.2 Izin Usaha Industri Farmasi**

Setelah memperoleh persetujuan prinsip, Industri Farmasi dapat mengurus Izin Industri Farmasi dengan tata cara sebagai berikut :Pemohon yang telah selesai melaksanakan tahap persetujuan prinsip dapat mengajukan permohonan izin industri farmasi.

1. Surat permohonan izin industri farmasi harus ditandatangani oleh Direktur Utama dan Apoteker penanggung jawab pemastian mutu diajukan ke Kementerian Kesehatan beserta kelengkapannya.
2. Permohonan izin industri diajukan kepada Direktur Jenderal dengan tembusan kepada Kepala Badan dan Kepala Dinas Kesehatan Provinsi setempat
3. Paling lama dalam waktu 20 (dua puluh) hari kerja sejak diterimanya tembusan permohonan, Kepala Badan melakukan audit pemenuhan persyaratan CPOB.
4. Paling lama dalam waktu 20 (dua puluh) hari kerja sejak diterimanya tembusan permohonan, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi melakukan verifikasi kelengkapan persyaratan administratif.
5. Paling lama dalam waktu 10 (sepuluh) hari kerja sejak dinyatakan memenuhi persyaratan CPOB, Kepala Badan mengeluarkan rekomendasi pemenuhan persyaratan CPOB kepada Direktur Jenderal dengan tembusan kepada Kepala Dinas Kesehatan Provinsi dan pemohon.
6. Paling lama dalam waktu 10 (sepuluh) hari sejak dinyatakan memenuhi kelengkapan persyaratan administratif, Kepala Dinas Kesehatan Provinsi mengeluarkan rekomendasi pemenuhan persyaratan administratif kepada Direktur Jenderal dengan tembusan kepada Kepala Badan dan pemohon.
7. Paling lama dalam waktu 10 (sepuluh) hari kerja setelah menerima rekomendasi serta persyaratan lainnya, Direktur Jenderal menerbitkan izin industri farmasi (Ditjen Binfar dan Alkes RI, 2011).

**Gambar 2.** Tata Cara Pemberian Izin Usaha Industri Farmasi

**2.1.4 Pembinaan dan Pengawasan Industri Farmasi**

Pembinaan terhadap pengembangan Industri Farmasi dilakukan oleh Direktur Jenderal, sedangkan pengawasan dilakukan oleh Kepala Badan. Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Permenkes RI Nomor 1799/Menkes/Per/XII/2010 dapat dikenakan sanksi administratif berupa:

1. Peringatan secara tertulis
2. Larangan mengedarkan untuk sementara waktu dan/atau perintah untuk penarikan kembali obat atau bahan obat dari peredaran bagi obat atau bahan obat yang tidak memenuhi standar dan persyaratan keamanan, khasiat/kemanfaatan, atau mutu
3. Perintah pemusnahan obat atau bahan obat, jika terbukti tidak memenuhi persyaratan keamanan, khasiat/kemanfaatan, atau mutu
4. Penghentian sementara kegiatan
5. Pembekuan Izin Industri Farmasi
6. Pencabutan Izin Industri Farmasi

**2.1.5 Pencabutan Izin Usaha Industri Farmasi**

1. Persetujuan Prinsip

Persetujuan prinsip batal apabila setelah jangka waktu 3 (tiga) tahun dan/atau setelah jangka waktu 1 (satu) tahun perpanjangan, pemohon belum menyelesaikan pembangunan fisik (Ditjen Binfar dan Alkes RI, 2011).

1. Izin Industri Farmasi

Izin produksi industri farmasi dapat dicabut apabila melanggar ketentuan peraturan perundangan yang berlaku (Ditjen Binfar dan Alkes RI, 2011).

## 2.2 Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia 34 Tahun 2018, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah cara pembuatan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan. Aspek produksi mulai dari sistem mutu industri farmasi; personalia; bangunan dan fasilitas; peralatan; produksi; cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik; pengawasan mutu; inspeksi diri, audit mutu, dan audit persetujuan pemasok; keluhan dan penarikan produk; dokumentasi; kegiatan alih daya; kualifikasi dan validasi.

Berdasarkan CPOB, semua proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan. Setiap tahap kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahan yang signifikan divalidasi. Prosedur dan instruksi ditulis dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia. Operator selayaknya memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar. Pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan.

Setiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi. Memiliki catatan pembuatan dan distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap, disimpan secara komprehensif dan dalam bentuk yang mudah diakses. Penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat. Keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat dan pencegahan pengulangan kembali keluhan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018).

**2.2.1 Sistem Mutu Industri Farmasi**

Manajemen mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu produk. Manajemen mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan. Oleh karena itu, manajemen mutu mencakup juga Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) (Badan POM, 2018).

Unsur dasar manajemen mutu adalah :

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

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

1. Realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencana kan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat
2. Pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup.
3. Desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOB
4. Kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOB
5. Tanggung jawab manajerial diuraikan secara jelas
6. Pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui
7. Proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsource*)
8. Kondisi pengawasan ditetapkan dan dipelihara dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan dan pengendalian yang efektif untuk kinerja proses dan mutu produk
9. Hasil pemantauan produk dan proses diperhitungkan dalam pelulusan bets, dalam investigasi penyimpangan, dan untuk menghindarkan potensi penyimpangan di kemudian hari dengan memperhitungkan tindakan pencegahannya.
10. Semua pengawasan yang diperlukan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses serta validasi dilaksanakan
11. Perbaikan berkelanjutan difasilitasi melalui penerapan peningkatan mutu yang sesuai dengan kondisi terkini terhadap pengetahuan tentang produk dan proses.
12. Pengaturan tersedia untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan dan persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dengan memerhatikan laporan dan, di mana diperlukan, persetujuan dari badan pengawas obat dan makanan.
13. Setelah pelaksanaan perubahan, evaluasi dilakukan untuk mengonfirmasi pencapaian sasaran mutu dan bahwa tidak terjadi dampak merugikan terhadap mutu produk
14. Analisis akar penyebab masalah yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi penyimpangan, dugaan kerusakan produk dan masalah lain Hal ini dapat ditentukan dengan menggunakan prinsip Manajemen Risiko Mutu. Dalam kasus di mana akar penyebab masalah sebenarnya tidak dapat ditetapkan, hendaklah dipertimbangkan identifikasi beberapa akar penyebab masalah yang paling mungkin terjadi dan mengambil tindakan yang diperlukan.
15. Penilaian produk mencakup kajian dan evaluasi terhadap dokumen produksi yang relevan dan penilaian deviasi dari prosedur yang ditetapkan
16. Obat tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum pemastian mutu meluluskan tiap bets produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk
17. Pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kedaluwarsa obat; dan
18. Tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan sistem mutu industri farmasi secara berkala. berkonsep luas termasuk desain dan pengembangan produk.

Pengawasan Mutu :

* Bagian dari CPOB yang berfokus pada pelaksanaan pengujian bahan, komponen dan produk sesuai dengan strandar, pengujian lingkugan dan fasilitas
* Pembuatan spesifikasi, pengambilan sampel dan pengujian

**Pemastian Mutu**

Tindakan sistematis untuk melaksanakan sistem mutu yang

berkonsep luas termasuk desain dan pengembangan produk

**CPOB** –semua aspek pembuatan obat

**Validasi**

**Dokumentasi**

**Bangunan**

**Peralatan**

**Produksi**

**Personalia**

**Gambar 3.** Konsep keterkaitan mutu antara Manajemen Mutu, Pemastian Mutu, CPOB, Pengawasan Mutu

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

Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang mencakup pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta mencakup organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan. Bahan tidak boleh diluluskan untuk digunakan dan produk tidak boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusi sampai mutunya dinilai memuaskan.

Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dengan spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi, untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Pengkajian mutu produk secara berkala biasanya dilakukan tiap tahun dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan hasil kajian ulang sebelumnya dan hendaklah meliputi paling sedikit: (BPOM RI, 2018).

**2.2.2 Personalia**

Sumber daya manusia sangat penting dalam pembentukan dan penerapan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan obat yang benar. Oleh sebab itu, industri farmasi bertanggung jawab untuk menyediakan personil yang terkualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tiap personil hendaklah memahami tanggung jawab masing-masing dan dicatat. Seluruh personil hendaklah memahami prinsip CPOB serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi mengenai higiene yang berkaitan dengan pekerjaannya (Badan POM RI, 2018).

Industri farmasi hendaklah memiliki personil yang terkualifikasi dan berpengalaman praktis dalam jumlah yang memadai. Tiap personil hendaklah tidak dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindarkan risiko terhadap mutu obat. Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi. Tugas spesifik dan kewenangan dari personil pada posisi penanggung jawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas secara tertulis. Tugas mereka boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk serta mempunyai tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada yang terlewatkan ataupun tumpang tindih dalam tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas. Personil Kunci mencakup kepala bagian Produksi, kepala bagian Pengawasan Mutu dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Posisi utama tersebut dijabat oleh personil purnawaktu, yang berarti seluruh personil kunci harus selalu hadir dalam menjalankan tugas kefarmasiannya. Kepala bagian Produksi dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) / kepala bagian Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain.

Konsultan yang terlibat dalam industri farmasi hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang memadai dalam melaksanakan tanggung jawabnya. Dan selama melaksanakan tugasnya semua catatan tentang nama, alamat, kualifikasi, dan jenis pelayanan yang diberikan oleh konsultan untuk disimpan dengan baik.

Semua personil hendaklah menerapkan higiene perorangan yang baik. Hendaklah mereka dilatih mengenai penerapan higiene perorangan. Semua personil yang berhubungan dengan proses pembuatan hendaklah memerhatikan tingkat higiene perorangan yang tinggi. Tiap personil yang mengidap penyakit atau menderita luka terbuka yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang menangani bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses, dan obat jadi sampai kondisi personil tersebut dipertimbangkan tidak lagi menimbulkan risiko.

Semua personil hendaklah diperintahkan dan didorong untuk melaporkan kepada atasan langsung tiap keadaan (pabrik, peralatan atau personil) yang menurut penilaian mereka dapat merugikan produk. Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan bahan awal, produk antar dan produk ruahan yang terbuka, bahan pengemas primer dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.

**2.2.3 Bangunan-Fasilitas**

Prinsip Bangunan dan fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta disesuaikan kondisinya dan dirawat dengan baik untuk memudahkan pelaksanaan operasi yang benar. Tata letak dan desain ruangan harus dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil risiko terjadi kekeliruan, pencemaran silang dan kesalahan lain, serta memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindarkan pencema ran silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat (Badan POM RI, 2018).

Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama (Badan POM RI, 2018).

Bangunan dan fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah disimpan. Seluruh bangunan dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dirawat dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta perawatan bangunan dan fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak memengaruhi mutu obat. (Badan POM RI, 2018).

Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di area yang ditentukan: penerimaan bahan, karantina barang masuk, penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas, penimbangan dan penyerahan bahan atau produk, pengolahan, pencucian peralatan, penyimpanan peralatan, penyimpanan produk ruahan, pengemasan, karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir, pengiriman produk, dan laboratorium pengawasan mutu (Badan POM RI, 2018). Tingkat kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat menurut CPOB 2018 hendaklah diklasifikasikan sesuai dengan jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan sesuai tabel di bawah ini:

**Tabel 1.** Kelas Kebersihan Ruangan

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ukuran  Partikel  Kelas | Non Operasional | | Operasional | |
| Jumlah maksimum partikel / m3 yang diperbolehkan | | | |
| ≥ 0,5 µm | ≥ 5 µm | ≥ 0,5 µm | ≥ 5 µm |
| A | 3.520 | 20 | 3.520 | 20 |
| B | 3.520 | 29 | 352.000 | 2.900 |
| C | 352.000 | 2.900 | 3.520.000 | 29.000 |
| D | 3.520.000 | 29.000 | Tidak ditetapkan | Tidak ditetapkan |
| E | 3.520.000 | 29.000 | Tidak ditetapkan | Tidak ditetapkan |

Sarana Pendukung seperti ruang istirahat dan kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Sarana untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet hendaklah disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area penyimpanan. Ruang ganti pakaian hendaklah berhubungan langsung dengan area produksi namun letaknya terpisah (Badan POM RI, 2018).

**2.2.4 Peralatan**

Peralatan untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain dan konstruksi yang tepat, ukuran yang memadai serta ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat, agar mutu obat terjamin sesuai desain serta seragam dari bets ke bets dan untuk memudahkan pembersihan serta perawatan agar dapat mencegah kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran dan hal-hal yang umumnya berdampak buruk pada mutu produk (Badan POM RI, 2018).

Rancangan bangunan dan kontruksi peralatan hendaklah memenuhi persyaratan sebagai berikut :

* 1. Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan baku, produk antara, produk jadi tidak boleh bereaksi, mengadisi atau mengasorbsi, yang dapat mengubah identitas, mutu atau kemurniannya di luar batas yang ditentukan
  2. Bahan-bahan yang diperlukan untuk suatu tujuan khusus, seperti pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan langsung dengan bahan yang diolah
  3. Peralatan tidak boleh menimbulkan akibat yang merugikan terhadap produk
  4. Peralatan hendaknya dapat dibersihkan dengan mudah, baik bagian dalam maupun bagian luar
  5. Peralatan yang digunakan untuk menimbang, mengukur, menguji, dan mencatat hendaklah diperiksa ketelitiannya secara teratur serta dikalibrasi menurut suatu program dan prosedur yang tepat
  6. Peralatan pencucian dan pembersihan hendaklah dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber kontaminasi
  7. Tersedia alat timbang dan alat ukur dengan rentang dan ketelitian yang tepat untuk proses produksi dan pengawasan
  8. Filter cairan yang digunakan intuk proses produksi tidak boleh melepaskan sarat ke dalam produk
  9. Pipa air suling, air deionisasi dan lainya hendaklah sisanitasi
  10. Alat-alat harus dikalibrasi dan divalidasi untuk menjamin kelancaran kerja Daerah yang digunakan sebagai tempat penyimpanan bahan yang mudah terbakar hendaklah dilengkapi dengan perlengkapan elektris yang kedap eksplosi serta dibumikan dengan sempurna (Badan POM RI, 2018).

**2.2.5 Produksi**

Produksi hendaklah dilaksanakan dengan mengikti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar (BPOM RI, 2018)

Selain itu, produksi baiknya dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten, mutu suatu obat tidak hanya ditentukan oleh hasil analisa terhadap produk akhir, melainkan juga oleh mutu yang dibangun selama tahapan proses produksi sejak pemilihan bahan awal, penimbangan, proses produksi, personalia, bangunan, peralatan, kebersihan dan hygienitas sampai dengan pengemasan. Prinsip utama produksi adalah :

1. Adanya keseragaman atau homogenitas dari bets ke bets.
2. Proses produksi dan pengemasan senantiasa menghasilkan produk yang seidentik mungkin (dalam batas syarat mutu) baik bagi bets yang sudah diproduksi maupun yang akan diproduksi.

Sedangkan hakikat produksi adalah:

1. Mutu produk obat tidak ditentukan oleh hasil akhir analisa saja, tetapi ditentukan oleh keseluruhan proses produksi.
2. Adanya prosedur baku (standar) untuk setiap langkah (tahapan) proses produksi dengan persyaratan yang harus diikuti dengan konsisten.

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam produksi antara lain:

1. Pembelian Bahan Awal

Pembelian bahan awal hendaklah hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan. Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa hendaklah dicatat. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan, tanggal pelulusan, dan tanggal daluarsa.

1. Validasi

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

1. Pencegahan Pencemaran Silang

Tiap tahap proses, produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba dan pencemaran lain. Risiko kontaminasi silang ini dapat timbul akibat tidak terkendali debu, gas, uap, aerosol, bahan genetis atau organisme dari bahan aktif, bahan lain (bahan awal maupun yang sedang diproses), dan produk yang sedang diproses, residu yang tertinggal pada alat, dan pakaian kerja serta kulit operator. untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang diperlukan tindakan teknis dan tindakan terorganisasi.

Tindakan teknis:

Fasilitas pembuatan terdedikasi (bangunan-fasilitas dan peralatan)

1. Area produksi terkungkung dengan alat pengolahan dan sistem tata udara yang terpisah. Isolasi sarana penunjang tertentu dari yang digunakan di area lain mungkin juga diperlukan
2. Desain proses pembuatan, bangunan-fasilitas dan peralatan yang dapat meminimalisasi risiko kontaminasi silang selama pemrosesan, pemeliharaan dan pembersihan
3. Penggunaan "sistem tertutup" untuk pemrosesan dan transfer bahan/produk antar peralatan
4. Penggunaan sistem penghalang fisik, termasuk isolator, sebagai tindakan pengungkungan
5. Pembuangan debu terkendali di dekat sumber kontaminan, misal melalui ekstraksi di tempat
6. Dedikasi peralatan, dedikasi bagian kontak produk atau dedikasi bagian tertentu yang sulit dibersihkan (misal filter), dedikasi alat pemeliharaan
7. Penggunaan teknologi sekali pakai
8. Penggunaan peralatan yang dirancang untuk memudahkan pembersihan

Tindakan Terorganisasi:

1. Pendedikasian seluruh fasilitas pembuatan atau area produksi terkungkung secara kampanye (yang didedikasikan melalui pemisahan berdasarkan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang efektivitas telah divalidasi
2. Penggunaan pakaian pelindung khusus di area di mana diproses produk yang berisiko tinggi terhadap kontaminasi silang
3. Verifikasi pembersihan setelah setiap kampanye produk hendaklah dipertimbangkan sebagai alat pendeteksi untuk mendukung keefektifan Manajemen Risiko Mutu untuk produk yang dianggap memberikan risiko lebih tinggi
4. Tergantung pada risiko kontaminasi, verifikasi pembersihan permukaan yang tidak kontak dengan produk dan pemantauan udara didalam area pembuatan dan/atau daerah yang bersebelahan untuk menunjukkan efektivitas tindakan pengendalian terhadap kontaminasi udara atau kontaminasi melalui transfer mekanis
5. Tindakan khusus untuk penanganan limbah, air bilasan yang terkontaminasi dan pakaian kotor
6. Pencatatan terhadap tumpahan, kejadian tidak sengaja atau penyimpangan prosedur
7. Desain proses pembersihan untuk bangunan-fasilitas dan peralatan sedemikian rupa sehingga proses pembersihan tersebut tidak menyebabkan risiko kontaminasi silang
8. Desain catatan rinci untuk proses pembersihan untuk pemastian penyelesaian pembersihan sesuai dengan prosedur yang disetujui dan penggunaan label status bersih pada peralatan dan area pembuatan
9. Penggunaan area pencucian umum secara kampanye Supervisi perilaku kerja untuk memastikan efektivitas pelatihan dan kepatuhan dengan prosedur terkait.
10. Sistem Penomoran Bets/Lot Sistem ini menjelaskan secara rinci penomoran bets/lot dengan tujuan untuk memastikan tiap bets/lots produk antara, produk ruahan atau produk jadi dapat diidentifikasi.
11. Penimbangan-Penyerahan Penimbangan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi yang lengkap. Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi. Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh pengawasan mutu dan masih belum kadaluarsa yang boleh diserahkan.
12. Pengembalian Semua bahan awal dan bahan pengemas yang dikembalikan kegudang penyimpanan hendaklah didokumentasikan dengan benar.

Operasional Pengolahan-Produk Antara dan Produk Ruahan :

Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai. Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dilaporkan. Semua produk antara dan ruahan diberi label.Proses kritis hendaklah divalidasi. Untuk sistem kritis yang tergantung pada operasi komputer hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

Kegiatan Pengemasan :

Kegiatan pengemasan berfungsi mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemasan yang tercantum dalam prosedur pengemasan induk. Rincian pelaksanaan hendaklah dicatat dalam catatan pengemasan bets. Pengawasan Selama Proses hendaklah mencakup :

1. Semua parameter produk, volume atau jumlah isi produk diperiksa pada saat awal dan selama proses pengolahan atau pengemasan
2. Kemasan akhir diperiksa selama proses pengemasan dengan selang waktu yang teratur untuk memastikan kesesuaiannya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam prosedur pengemasan induk.
3. Karantina Produk Jadi

Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengolahan bets memenuhi spesifikasi yang ditentukan.

1. Keterbatasan Pasokan Produk Akibat Kendala Proses Pembuatan

Industri farmasi atau pemilik Izin Edar hendaklah melapor kepada otoritas terkait dalam waktu yang tepat, setiap kendala dalam kegiatan pembuatan yang dapat mengakibatkan keterbatasan/ketergangguan pasokan. Otoritas terkait yang dimaksud adalah Kementerian Kesehatan dan Badan POM (Badan POM RI,2018).

**2.2.6 Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat Yang Baik**

Prinsip penyimpanan dan pengiriman adalah bagian yang penting dalam kegiatan dan manajemen rantai pemasokan obat yang terintegrasi. Dokumen ini menetapkan langkah-langkah yang tepat untuk membantu pemenuhan tanggung jawab bagi semua yang terlibat dalam kegiatan pengiriman dan penyimpanan produk. Dokumen ini memberikan pedoman bagi penyimpanan dan pengiriman produk jadi dari industri farmasi ke distributor. Jika gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke fasilitas distribusi, fasilitas pelayanan kefarmasian dan fasilitas pelayanan kesehatan, hendaklah industri farmasi juga menerapkan dan memenuhi pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).

Mutu obat dapat dipengaruhi oleh kekurangan pengendalian yang diperlukan terhadap kegiatan selama proses penyimpanan dan pengiriman. Lebih lanjut, belum ditekankan keperluan akan pembuatan, pengembangan dan pemeliharaan prosedur penyimpanan dan pengiriman obat, serta pengendalian kegiatan proses distribusi. Untuk menjaga mutu awal obat, semua kegiatan dalam penyimpanan dan pengirimannya hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip CPOB.

**2.2.7 Pengawasan Mutu**

Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang mencakup pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta mencakup organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan. Bahan tidak boleh diluluskan untuk digunakan dan produk tidak boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusi sampai mutunya dinilai memuaskan. Prinsip dasar Pengawasan Mutu adalah:

1. Fasilitas memadai, personel terlatih dan tersedia prosedur yang disetujui untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan kondisi lingkungan sesuai tujuan CPOB. Pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personel yang ditetapkan dan menggunakan metode yang disetujui
2. Metode pengujian telah tervalidasi
3. Pencatatan dilakukan secara manual dan/atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat lengkap dan diinvestigasi
4. Produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atauPersetujuan Uji Klinik, memiliki derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan pelabelan yang benar
5. Dibuat catatan hasil pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi
6. Sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.

**2.2.8 Inspeksi Diri dan Audit Mutu & Persetujuan Pemasok**

Tujuan inspeksi diri adalah untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan CPOB (Badan POM RI, 2018). Aspek-aspek dalam inspeksi diri antara lain:

1. Personalia
2. Bangunan-fasilitas termasuk fasilitas untuk personil
3. Pemeliharaan bangunan dan peralatan
4. Penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi
5. Peralatan
6. Produksi dan pengawasan selama proses
7. Pengawasan mutu
8. Dokumentasi
9. Sanitasi dan hygiene
10. Program validasi dan revalidasi
11. Kalibrasi alat dan sistem pengukuran
12. Prosedur penarikan obat jadi
13. Penanganan keluhan
14. Pengawasan label
15. Hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.

Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh personil-personil perusahaan yang kompeten. Manajemen hendaklah membentuk tim inspeksi diri yang berpengalaman dalam bidangnya masing-masing dan memahami CPOB (Badan POM RI, 2018).

Inspeksi diri dapat dilaksanakan per bagian sesuai dengan kebutuhan perusahaan, namun inspeksi diri yang menyeluruh hendaklah dilaksanakan minimal 1 (satu) kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri hendaklah tertulis dalam prosedur inspeksi diri. Semua hasil inspeksi diri hendaklah dicatat, laporan hendaklah mencakup:

1. Semua hasil pengamatan yang dilakukan selama inspeksi dan bila memungkinkan saran untuk tindakan perbaikan
2. Hendaklah ada program penindaklanjutan yang efektif, manajemen perusahaan hendaklah mengevaluasi baik laporan inspeksi diri maupun tindakan perbaik bila diperlukan.

Penyelenggaraan audit mutu berguna sebagai pelengkap inspeksi diri. Audit mutu meliputi pemeriksaan dan penilaian semua atau sebagian dari sistem manajemen mutu dengan tujuan spesifik untuk meningkatkannya. Audit mutu umumnya dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independen atau suatu tim yang dibentuk khusus untuk hal ini oleh manajemen perusahaan. Audit mutu juga dapat diperluas terhadap pemasok dan penerima kontrak (Badan POM RI, 2018).

Kepala bagian manajemen mutu (Pemastian Mutu) hendaklah bertanggung jawab bersama bagian lain yang terkait untuk memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan bahan pengemas yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan. Hendaklah dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok hendaklah disiapkan dan ditinjau ulang. Hendaklah dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi hendaklah mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok. Semua pemasok yang telah ditetapkan hendaklah dievaluasi secara teratur (Badan POM RI, 2018).

**2.2.9 Keluhan Dan Penarikan Produk**

Untuk melindungi kesehatan masyarakat, suatu sistem dan prosedur yang sesuai hendaklah tersedia untuk mencatat, menilai, menginvestigasi dan meninjau keluhan termasuk potensi cacat mutu dan, jika perlu, segera melakukan penarikan obat termasuk obat uji klinik dari jalur distribusi secara efektif. Keluhan dapat ditangani dengan:

1. Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci tindakan yang diambil setelah menerima keluhan. Semua keluhan hendaklah didokumentasikan dan dinilai untuk menetapkan apakah terjadi cacat mutu atau masalah lain.
2. Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan atau cacat mutu yang dicurigai berkaitan dengan pemalsuan.
3. Karena tidak semua keluhan yang diterima diakibatkan oleh cacat mutu, keluhan yang tidak menunjukkan potensi cacat mutu hendaklah didokumentasikan dengan tepat dan dikomunikasikan kepada bagian atau personel yang relevan yang bertanggung jawab atas investigasi dan pengelolaan keluhan terkait, misal dugaan efek samping.
4. Hendaklah tersedia prosedur untuk memfasilitasi permintaan investigasi mutu dari suatu bets obat dalam rangka investigasi dugaan efek samping yang dilaporkan.
5. Ketika investigasi cacat mutu dimulai, hendaklah tersedia prosedur yang setidaknya mencakup hal-hal berikut:
6. Deskripsi cacat mutu yang dilaporkan.
7. Penentuan luas dari cacat mutu. Hendaklah dilakukan pemeriksaan atau pengujian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal, dan dalam kasus tertentu, peninjauan catatan produksi bets, catatan sertifikasi bets dan catatan distribusi bets (khususnya untuk produk yang tidak tahan panas) hendaklah dilakukan.
8. Kebutuhan untuk meminta sampel atau produk cacat yang dikembalikan dan bila sampel telah tersedia, kebutuhan untuk melakukan evaluasi yang memadai.
9. Penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, berdasarkan tingkat keparahan dan luas dari cacat mutu.
10. Proses pengambilan keputusan yang akan digunakan terkait dengan kemungkinan kebutuhan tindakan pengurangan-risiko dalam jaringan distribusi, seperti penarikan bets/produk atau tindakan lain.
11. Penilaian dampak dari tindakan penarikan obat terhadap ketersediaannya di peredaran bagi pasien, dan kebutuhan untuk melaporkan dampak penarikan obat kepada otoritas terkait.
12. Komunikasi internal dan eksternal yang perlu dilakukan sehubungan dengan cacat mutu dan investigasi.
13. Identifikasi potensi akar masalah dari cacat mutu.
14. Kebutuhan untuk melakukan identifikasi dan mengimplementasikan Tindakan Korektif dan Pencegahan yang tepat, dan penilaian terhadap efektivitasnya (Badan POM RI, 2018).

Penarikan produk dan kemungkinan tindakan pengurangan risiko lain dapat ditangani dengan:

1. Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang jika perlu dikaji dan dimutakhirkan secara berkala, untuk mengatur segala tindakan penarikan atau tindakan pengurangan-risiko lain.
2. Setelah produk diedarkan, pengembalian apa pun dari jalur distribusi sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah dianggap dan dikelola sebagai penarikan. (Ketentuan ini tidak berlaku untuk pengambilan atau pengembalian sampel produk dari jalur distribusi untuk memfasilitasi investigasi terhadap masalah/laporan cacat mutu).
3. Pelaksanaan penarikan hendaklah mampu untuk dilakukan segera setiap saat.Dalam kasus tertentu, untuk melindungi kesehatan masyarakat pelaksanaan penarikan mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan luas dari cacat mutu.
4. Catatan distribusi bets/produk hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap penarikan. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bets dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor.
5. Dalam hal obat untuk uji klinik, semua lokasi dan negara tujuan uji klinis hendaklah diidentifikasi. Obat untuk uji klinik yang telah memiliki izin edar, pabrik pembuat hendaklah bekerja sama dengan sponsor untuk memberitahukan pemilik izin edar tentang setiap cacat mutu yang terkait obat tersebut. Sponsor hendaklah menerapkan prosedur untuk mengungkap identitas produk blinded, apabila diperlukan dilakukan penarikan secara cepat. Sponsor hendaklah memastikan bahwa prosedur untuk mengungkapkan identitas produk blinded hanya dilakukan jika diperlukan.
6. Pertimbangan hendaklah diberikan setelah berkonsultasi dengan otoritas pengawas obat terkait, cakupan jalur distribusi untuk melakukan tindakan
7. Penarikan, dengan mempertimbangkan potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat dan setiap dampak yang mungkin terjadi dari tindakan penarikan yang diajukan. Otoritas pengawas obat hendaklah diberitahukan apabila tidak ada tindakan penarikan yang diusulkan untuk bets yang cacat karena bets telah kedaluwarsa (misalnya produk dengan masa kedaluwarsa yang pendek.
8. Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diinformasikan sebelumnya jika produk akan ditarik. Untuk masalah yang sangat serius (misalnya produk yang berpotensi menimbulkan dampak serius pada kesehatan pasien), tindakan pengurangan-risiko yang cepat (seperti penarikan produk) hendaklah dilakukan sebelum melapor kepada otoritas pengawas obat.
9. Hendaklah dipertimbangkan apabila tindakan penarikan yang diajukan dapat mempengaruhi pasar dengan cara yang berbeda-beda, terkait dengan hal tersebut, tindakan pengurangan-risiko yang tepat dan spesifik untuk pasar tertentu hendaklah dibuat dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Dengan mempertimbangkan penggunaan terapi, risiko kekurangan obat yang tidak memiliki alternatif hendaklah dipertimbangkan sebelum memutuskan tindakan pengurangan-risiko seperti penarikan. Setiap keputusan untuk tidak melakukan tindakan pengurangan-risiko yang tidak diperlukan hendaklah disetujui oleh otoritas pengawas obat terkait.
10. Produk yang ditarik hendaklah diberi identitas dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut. Disposisi formal dari semua bets yang ditarik hendaklah dibuat dan didokumentasikan.
11. Perkembangan proses penarikan hendaklah dicatat sampai selesai dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk/bets yang dikirim dan yang dikembalikan.
12. Efektivitas penyelenggaraan penarikan hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan ketangguhan dan kelayakan prosedur yang digunakan. Evaluasi tersebut hendaklah diperluas baik dalam hari kerja maupun di luar hari kerja dan saat melakukan evaluasi hendaklah mempertimbangkan apakah simulasi penarikan perlu dilakukan. Evaluasi ini hendaklah didokumentasikan dan dijustifikasi.
13. Selain penarikan, perlu dipertimbangkan tindakan tambahan untuk mengurangi risiko yang terjadi akibat cacat mutu. Tindakan tersebut dapat mencakup penerbitan surat yang memperingatkan tenaga kesehatan profesional terkait penggunaan bets yang berpotensi cacat. Hal ini hendaklah dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat terkait (Badan POM RI, 2018).

**2.2.10 Dokumentasi**

Dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari sistem pemastian mutu dan merupakan kunci untuk pemenuhan persyaratan CPOB. Berbagai jenis dokumen dan media yang digunakan hendaklah sepenuhnya ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.

Ada dua jenis dokumentasi utama yang digunakan untuk mengelola dan mencatat pemenuhan CPOB: prosedur/instruksi (petunjuk, persyaratan) dan catatan/laporan.

Dokumen Induk Industri Farmasi (DIIF) adalah dokumen yang menjelaskan tentang aktivitas terkait CPOB. Jenis- jenis dokumen yaitu:

1. Spesifikasi

Spesifikasi menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu. Hendaklah tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal, spesifikasi produk antara dan produk ruahan, spesifikasi produk jadi.

1. Dokumen Produksi

Dokumen Produksi melibuti Dokumen Produksi Induk, Formula Pembuatan, Prosedur Pengolahan, Prosedur Pengemasan dan Instruksi Pengujian/Metode Analisis: menyajikan rincian semua bahan awal, peralatan dan sistem komputerisasi (jika ada) yang akan digunakan dan menjelaskan semua prosedur pengolahan, pengemasan, pengambilan sampel dan pengujian. Pengawasan selama-proses dan process analytical technologies (PAT) yang akan digunakan hendaklah ditentukan bersama kriteria keterimaannya.

1. Prosedur

Prosedur disebut juga Prosedur Tetap atau Protap, memberikan petunjuk cara pelaksanaan suatu kegiatan tertentu.

1. Protokol

Protokol meliputi kualifikasi, validasi, uji stabilitas, dan lain lain yang berfungsi memberikan instruksi untuk melakukan dan mencatat kegiatan tertentu.

1. Perjanjian Teknis

Perjanjian Teknis yaitu kesepakatan antara pemberi kontrak dan penerima kontrak untuk kegiatan alih daya.

Prosedur dan catatan :

1. Penerimaan

Penerimaan hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman bahan awal, bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak. Catatan penerimaan hendaklah mencakup:

* Nama bahan pada surat pengiriman dan wadah
* Nama “internal” dan/atau kode bahan
* Tanggal penerimaan
* Nama pemasok dan bila mungkin nama pembuat
* Nomor bets atau referen pembuat
* Jumlah total dan jumlah wadah yang diterima
* Nomor bets yang diberikan setelah penerimaan
* Segala komentar yang relevan (misal, kondisi wadah saat diterima).
* Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penandaan karantina internal dan penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

1. Pengambilan Sampel

Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup personil yang diberi wewenang mengambil sampel, metode dan alat yang harus digunakan, jumlah yang harus diambil dan segala tindakan pengamanan yang harus diperhatikan untuk menghindarkan kontaminasi bahan atau segala penurunan mutu.

1. Pengujian

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

**2.2.11 Kegiatan Alih Daya**

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

1. Membuat kontrak tertulis yang meliputi semua kegiatan alih daya, produk atau pekerjaan dan semua pengaturan teknis terkait.
2. Semua pengaturan untuk kegiatan alih daya termasuk usulan perubahan teknis atau perubahan lain hendaklah sesuai dengan peraturan regulasi dan Izin Edar untuk produk terkait.
3. Jika pemegang Izin Edar dan Izin Industri Farmasi tidak sama, pengaturan yang tepat hendaklah dibuat dengan mempertimbangkan semua prinsip yang dijelaskan dalam bab ini dan mengikuti peraturan yang berlaku.
4. Pembuatan obat alih daya di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang berlaku yang diterbitkan oleh Badan POM.

Sistem Mutu Industri Farmasi Pemberi Kontrak hendaklah mencakup pengawasan dan pengkajian terhadap kegiatan alih daya. Pemberi Kontrak bertanggung jawab secara penuh untuk menjamin ada proses yang memastikan pengawasan terhadap kegiatan alih daya. Proses ini hendaklah memasukkan prinsip manajemen risiko mutu.

**2.2.12 Kualifikasi dan Validasi**

CPOB mempersyaratkan industri farmasi mengendalikan aspek kritis kegiatan yang dilakukan melalui kualifikasi dan validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Tiap perubahan yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses, yang dapat memengaruhi mutu produk, hendaklah didokumentasikan secara formal dan dampak pada status validasi atau strategi pengendaliannya dinilai.

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

1. Spesikasi kebutuhan pengguna (SKP); Spesifikasi peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem hendaklah didefinisikan dalam SKP dan/atau spesifikasi fungsional. Unsur-unsur penting mutu perlu mulai ditetapkan pada tahap ini dan dilakukan mitigasi risiko CPOB sampai tingkat keberterimaan. SKP hendaklah menjadi dasar acuan selama siklus hidup validasi.
2. Kualifikasi Desain (KD); Unsur berikut dalam kualifikasi peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem adalah KD di mana kepatuhan desain pada CPOB hendaklah dibuktikan dan didokumentasikan. Verifikasi terhadap persyaratan spesifikasi kebutuhan pengguna hendaklah dilakukan selama kualifikasi desain.
3. Factory Acceptance Testing (FAT) /Site Acceptance Testing (SAT)
4. Kualifikasi Instalasi (KI): hendaklah dilakukan terhadap peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem.
5. Kualifikasi Operasional (KO); umumnya dilakukan setelah KI, namun, bergantung pada kompleksitas peralatan, bisa saja dilakukan sebagai kombinasi Kualifikasi Instalasi/Operasional (KIO).
6. Kualifikasi Kinerja (KK); umumnya dilakukan setelah KI dan KO berhasil. Namun, mungkin dalam beberapa kasus, pelaksanaannya bersamaan dengan KO atau Validasi Proses.

Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam pengajuan izin ke regulator. Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk. Dalam kondisi di luar kebiasaan, ketika ada rasio manfaat-risiko yang besar bagi pasien, dimungkinkan untuk tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan, maka validasi konkuren dapat digunakan. Namun, keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu (CPOB, 2018).

## 2.3 Registrasi Sediaan Farmasi

Dalam rangka melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak

memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu perlu dilakukan registrasi obat sebelum diedarkan. Registrasi adalah prosedur pendaftaran dan evaluasi Obat untuk mendapatkan persetujuan (Menkes RI, 2017).

**2.3.1 Persyaratan Obat yang Beredar di Indonesia**

Persyaratan obat yang beredar di Indonesia adalah :

1. Obat yang akan diedarkan di wilayah Indonesia wajib memiliki Izin Edar.
2. Untuk memperoleh Izin Edar harus dilakukan Registrasi.
3. Registrasi diajukan oleh Pendaftar kepada Kepala Badan (Menkes RI, 2017).

**2.3.2 Kategori Registrasi**

1. Registrasi Baru;

Registrasi Baru adalah Registrasi untuk Obat yang belum mendapatkan Izin Edar di Indonesia.

1. Registrasi Variasi;

Registrasi Variasi adalah Registrasi perubahan pada aspek administratif, khasiat, keamanan, mutu, dan/atau Informasi Produk dan Label Obat yang telah memiliki Izin Edar di Indonesia. Registrasi variasi terdiri dari :

1. Registrasi Variasi Major: Registrasi Variasi yang berpengaruh bermakna terhadap aspek khasiat, keamanan dan/atau mutu Obat.
2. Registrasi Variasi Minor: Registrasi Variasi yang tidak termasuk kategori Registrasi Variasi Major maupun Registrasi Variasi Notifikasi.
3. Registrasi Variasi Notifikasi: Registrasi Variasi yang berpengaruh minimal atau tidak berpengaruh sama sekali terhadap aspek khasiat, keamanan, dan/atau mutu Obat, serta tidak mengubah informasi pada Izin Edar (Menkes RI, 2017).
4. Registrasi Ulang.

Registrasi Ulang adalah Registrasi perpanjangan masa berlaku Izin Edar (Menkes RI, 2017).

**2.3.3 Masa Berlaku Izin Edar**

1. Izin edar dan persetujuan khusus ekspor berlaku paling lama 5 (lima) tahun selama memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan.
2. Dalam hal izin edar tidak diregistrasi ulang, obat tidak dapat diproduksi dan/atau diedarkan, dan yang sudah beredar wajib dilakukan penarikan Kembali.
3. Dikecualikan dari ketentuan, untuk registrasi obat berdasarkan perjanjian/ penunjukan dengan masa kerja sama kurang dari 5 (lima) tahun, masa berlaku izin edar sesuai dengan masa berlaku kerja sama dalam dokumen perjanjian.
4. Obat yang telah habis masa berlaku Izin Edarnya dapat diperpanjang selama memenuhi kriteria (Menkes RI, 2017).

Obat yang mendapat izin edar harus mendapat kriteria sebagai berikut :

1. Khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dibuktikan melalui uji nonklinik dan uji klinik atau bukti-bukti lain sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan
2. Mutu yang memenuhi syarat sesuai dengan standar yang ditetapkan, termasuk proses produksi sesuai dengan CPOB dan dilengkapi dengan bukti yang sahih
3. Informasi Produk dan Label berisi informasi lengkap, objektif dan tidak menyesatkan yang dapat menjamin penggunaan Obat secara tepat, rasional dan aman
4. Khusus untuk Psikotropika baru, harus memiliki keunggulan dibandingkan dengan Obat yang telah disetujui beredar di Indonesia
5. Khusus Obat program kesehatan nasional, harus sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan oleh instansi pemerintah penyelenggara program kesehatan nasional (Menkes RI, 2017).

**2.3.4 Dokumen Registrasi**

Dokumen registrasi meliputi :

1. Bagian I : dokumen administratif, Informasi Produk dan Label.
2. Bagian II : dokumen mutu.
3. Bagian III : dokumen nonklinik.
4. Bagian IV : dokumen klinik.

Dokumen registrasi merupakan dokumen rahasia yang dipergunakan hanya untuk keperluan evaluasi oleh yang berwenang (Menkes RI, 2017).