



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E SHËNDETËSISË
M I N I S T R I

Adresa: Blv. "Bajram CURRI", Tiranë - Albania, Tel/fax: +355 4 364 636 -
www.moh.gov.al

Nr. prot. 315

Tiranë, më 25.01.2011

U R D H Ë R
Nr. 36, datë 25.01.2011

**PËR MIRATIMIN E RREGULLORES "PËR PRAKTIKËN E MIRË TË
FABRIKIMIT TË BARNAVE PËR PËRDORIM NJERËZOR NË
REPUBLIKËN E SHQIPËRISË"**

Mbështetur në nenin 102, pika 4, të Kushtetutës së Republikës së Shqipërisë, dhe ligjin nr.9323, datë 25.11.2004, për "Barnat dhe shërbimin farmaceutik" i ndryshuar,

U R D H Ë R O J:

1. Miratimin e rregullores për "Praktikën e Mirë të Fabrikimit të barnave për përdorim njerëzor në Republikën e Shqipërisë", e cila i bashkëngjitet këtij urdhri.
2. Ngarkohet Drejtoria e Farmaceutikës në Ministrinë e Shëndetësisë, dhe Qendra Kombëtare e Kontrollit të Barnave, për zbatimin dhe ndjekjen e këtij urdhri.
3. Rregullorja 577, datë 28.12..2007 2007 "Për caktimin e kriterëve për autorizimin e fabrikimit të barna" dhe rregullorja 578, datë 28.12.2007 "Për caktimin e parimeve dhe udhëzimeve bazë në praktikën e mirë të fabrikimit të barnave në Republikën e Shqipërisë" shfuqizohen.

Ky urdhër hyn në fuqi menjëherë.

M I N I S T R I

PETRIT VASILI

RREGULLORE

Për Praktikën e Mirë të Fabrikimit të barnave për përdorim njerëzor në Republikën e Shqipërisë.

Kreu 1

Parimet e përgjithshme

1.1 Qëllimi

Kjo rregullore ka për qëllim të përcaktojë parimet dhe udhëzimet e Praktikës e së Mirë të Fabrikimit (PMF) të barnave për përdorim njerëzor në Republikën e Shqipërisë dhe të rregullojë prodhimin farmaceutik vendas.

1.2 Fabrikimi

- a. Operacionet e ndryshme të fabrikimit kryhen në përputhje me udhëzimet dhe procedurat e paracaktuara, dhe në përputhje me PMF-në e barnave. Për kontrollet në proces shfrytëzohet informacion i përshtatshëm dhe i mjaftueshëm. Të gjitha devijimet nga procesi dhe defektet e produktit/barit dokumentohen dhe shqyrtohen plotësisht.
- b. Fabrikuesi merr masa të përshtatshme teknike dhe organizative për të evituar kontaminimin e kryqëzuar dhe përzierjet e produkteve.
- c. Për çdo prodhim të ri ose modifikim të rëndësishëm të një procesi fabrikimi bëhen validimet e nevojshme. Fazat kritike të proceseve të fabrikimit ri-validohen rregullisht.

1.3 Përputhshmëria me praktikën e mirë të fabrikimit

- a. Fabrikuesi siguron që operacionet fabrikuese kryhen në përputhje me PMF-në e barnave dhe me autorizimin e fabrikimit. Kjo dispozitë zbatohet edhe për barnat e destinuara vetëm për eksport.
- b. Barnat për përdorim njerëzor të importuara, të jenë fabrikuar të paktën në përputhje me standartet e PMF-së të barnave të OBSH-së.

1.4 Respektimi i autorizimit të tregtimit

- a. Fabrikuesi siguron se operacionet fabrikuese të barnave për përdorim njerëzor për të cilat është lëshuar një autorizim tregtimi, kryhen në përputhje me informacionin e dhënë në

dosjen e regjistrimit të pranuar nga QKKB-ja. Nëse nevojitet një ndryshim në dosjen e regjistrimit të barnave, kërkesa për ndryshim paraqitet dhe miratohet te autoriteti që e ka lëshuar autorizimin e tregtimit.

- b. Fabrikuesi rishikon dhe përditëson rregullisht metodat e fabrikimit, bazuar në arritjet më të fundit të shkencës dhe teknikës.

1.5 Kontrolli i cilësisë

- a. Fabrikuesi krijon dhe mirëmban një sistem kontrolli të cilësisë nën autoritetin e një personi që ka kualifikimet e nevojshme dhe është i pavarur nga prodhimi. Ky person ka në dispozicionin e tij, një ose më shumë laboratorë të kontrollit të cilësisë me personelin dhe pajisjet e përshtatshme për të kryer kontrollet dhe analizat e nevojshme të lëndëve të para, materialeve paketuese, produkteve të ndërmjetme dhe të barnave të gatshme për përdorim.
- b. Për barnat e prodhuara në vend, duke përfshirë ato të importuara nga vendet e tjera mund të shfrytëzohen laboratorët e kontraktuar nëse janë autorizuar në përputhje me pikën 1.12 të kësaj Rregulloreje.
- c. Gjatë kontrollit të fundit, të barit të gatshëm për përdorim, para lejimit/lirimit për shitje apo shpërndarje, sistemi i kontrollit të cilësisë përveç analizave analitike, merr parasysh edhe informacionin bazë si: kushtet e fabrikimit, rezultatet e kontroleve në proces, kontrollin e dokumentacionit të fabrikimit dhe përputhshmërinë e produktit me specifikimet e tij, duke përfshirë edhe paketimin përfundimtar.
- ç. Mostrat e çdo serie të barit të gatshëm për përdorim njerëzor, ruhen të paktën një vit pas datës së skadencës.

Mostrat e lëndëve të para, të ndryshme nga tretësit, gazet ose uji, të përdorura në procesin e fabrikimit ruhen për të paktën dy vjet pas lejimit/lirimit për përdorim, përveçse kur nevojitet një periudhë më e gjatë ruajtje. Kjo periudhë mund të shkurtohet nëse periudha e stabilitetit të materialit, siç tregohet në specifikimin përkatës, është më e shkurtër. Të gjithë këto mostra mbahen në dispozicion.

Kushte të tjera mund të përcaktohen, në marrëveshje me KVKFB-në dhe/ose QKKB-në, për marrjen e mostrave, mbajtjen e lëndëve të para dhe të produkteve/barnave të caktuara të fabrikuara individualisht ose në sasira të vogla, apo kur ruajtja e tyre mund të shkaktojë probleme të veçanta.

1.6 Sistemi i garantimit/sigurimit të cilësisë

Fabrikuesi krijon dhe zbaton një sistem të efektshëm të garantimit/sigurimit të cilësisë farmaceutike, duke përfshirë

pjesëmarrjen aktive të drejtuesve dhe personelit të sektorëve të ndryshëm.

1.7 Vetë-inspektimi

Fabrikuesi kryen vetë-inspektime të herëpashershme si pjesë e sistemit të garantimit/sigurimit të cilësisë me qëllim që të monitorojë zbatimin dhe respektimin e PMF-së të barnave. Nëse është e nevojshme duhet të marrë çdo masë të nevojshme ndreqjeje. Këto vetë-inspektime dhe çdo veprim i mëvonshëm ndreqjeje do të mbahen të dokumentuara.

1.8 Inspektimi

Inspektimet e kryera kanë të bëjnë kryesisht me:

- a. inspektim të fabrikuesit të barnave dhe çdo laboratorit të kontraktuar prej tij për kryerjen e ndonjë analize;
- b. marrjen e mostrave për analizë;
- c. egzaminim të çdo dokumentacioni teknik objekt inspektimi;
- d. inspektim të ambienteve, regjistrave dhe dokumenteve që zotërojnë fabrikuesit ose mbajtësit e autorizimit të tregtimit (ose ndonjë kompani e kontraktuar prej tij).

1.9 Personeli

- a. Në çdo repart prodhimi, fabrikuesi duhet të ketë një numër të mjaftueshëm personeli kompetent dhe të kualifikuar në mënyrë të përshtatshme në dispozicion të tij për të arritur objektivat e garantimit/sigurimit të cilësisë farmaceutike.
- b. Detyrat e personelit drejtues dhe mbikëqyrës, duke përfshirë personat e kualifikuar, përgjegjës për zbatimin e PMF-së të barnave, përcaktohen në përkrahjet e punës. Marrëdhëniet e tyre hierarkike përcaktohen në një organigramë. Përkrahjet e punës dhe organigrama aprovohen në përputhje me procedurat e brendshme të fabrikuesit.
- c. Personelit të përmendur në pikën “b” duhet t’i jepet autoritet i mjaftueshëm për të ushtruar përgjegjësitë e tij me korrektesë.
- ç. Personeli duhet të marrë trajnim fillestar dhe të vazhduar, duke mbuluar veçanërisht teorinë dhe zbatimin e konceptit të garantimit/sigurimit të cilësisë dhe PMF-së të barnave.
- d. Programet e higjienës përshtaten për aktivitetet që kryhen. Këto programe përfshijnë procedurat në lidhje me shëndetin, praktikën e higjienës dhe veshjen e personelit.

1.10 Ambientet dhe pajisjet

- a. Ambientet dhe pajisjet fabrikuese projektohen, ndërtohen, adaptohen dhe mirëmbahen për t’iu përshtatur operacioneve të synuara.
- b. Ambientet dhe pajisjet fabrikuese projektohen, vendosen dhe përdoren në mënyrë të tillë që të minimizojnë rrezikun e gabimit, për të lejuar larje dhe mirëmbajtje të efektshme me qëllim që të

mënjahet kontaminimi, kontaminimi i kryqëzuar dhe në përgjithësi çdo efekt tjetër negativ në cilësinë e produktit/barit.

- c. Ambientet dhe pajisjet të cilat përdoren për operacionet fabrikuese, që kanë rëndësi vendimtare për cilësinë e produktit/barit, i nënshtrohen kualifikimit dhe validimit të përshtatshëm.

1.11 Dokumentacioni

- a. Fabrikuesi krijon dhe mirëmban një sistem dokumentacioni të bazuar mbi specifikimet, formulën e fabrikimit, udhëzimet e prodhimit dhe paketimit, procedurat dhe regjistrimet që përfshijnë operacione të ndryshme fabrikimi. Dokumentet duhet të jenë të qarta, pa gabime dhe të përditësuara. Procedurat e paracaktuara për operacionet dhe kushtet e përgjithshme të fabrikimit mbahen të disponueshme së bashku me dokumentet e veçanta për fabrikimin e secilës seri. Ky grup dokumentesh mundëson ndjekjen e historisë së fabrikimit të secilës seri.

Në të gjitha rastet dhe veçanërisht për barnat që janë lejuar/liruar për shitje, Personi i Kualifikuar çertifikon/vërteton në një regjister ose një dokument të barasvlefshëm për këtë qëllim, që secila seri prodhimi/bari është fabrikuar dhe kontrolluar në përputhje me legjislacionin farmaceutik në fuqi si dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit. Regjistri ose dokumenti i barasvlefshëm me të përditësohet në vazhdimësi siç janë kryer operacionet dhe ruhet të paktën pesë vjet pas çertifikimit të fundit; ai ju vhihet në dispozicion autoriteteve kompetente kur kërkohet. Dokumentet e serisë së çdo bari ruhen për të paktën një vit pas datës së skadencës së serisë së cilës i përket.

- b. Nëse përdoren sisteme të përpunimit të dhënave në formë elektronike, fotografike apo të tjera në vend të dokumenteve të shkruara, fabrikuesi së pari validon sistemet duke treguar që të dhënat ruhen ashtu siç duhet gjatë periudhës së parashikuar për ruajtje. Informacioni i ruajtur nga këto sisteme duhet të jetë lehtësisht i disponueshëm në formë të lexueshme dhe i paraqitet KVKFB-së ose QKKB-së me kërkesë të tyre. Të dhënat e ruajtura elektronikisht mbrohen me metoda të tilla si dublikimi (back-up) dhe transferimi në një sistem tjetër ruajtjeje kundra humbjes ose dëmtimit të të dhënave. Këto të dhëna ruhen dhe verifikohen sa herë që kryhen veprimet e mësipërme.

1.12 Puna e kontraktuar

- a. Çdo operacion fabrikimi ose operacion i lidhur me të që kryhet në bazë të një kontrate të jetë objekt i një kontrate me shkrim.
- b. Kontrata përcakton qartë përgjegjësitë e secilës palë, dhe shpjegon në veçanti, respektimin e PMF-së të barnave që duhet të ndiqet nga pranuesi i kontratës dhe mënyrën nëpërmjet të cilës Personi i Kualifikuar përgjegjës për çertifikimin e çdo serie duhet të përmbushë përgjegjësitë e tij.

- c. Pranuesi i kontratës, në lidhje me punën që i është ngarkuar atij, nuk nën-kontraktton asnjë person tjetër pa autorizimin me shkrim nga dhënësi i kontratës.
- ç. Pranuesi i kontratës respekton parimet dhe udhëzimet e PMF-së të barnave dhe u nënshtrohet inspektimeve të kryera nga KVKFB-ja dhe QKKB-ja në përputhje me rregulloren e inspektimit.

1.13 Ankesat dhe tërheqja e produktit/barit

Në rastin e barnave të gatshme për përdorim fabrikuesi zbaton një sistem për regjistrimin dhe rishikimin e ankesave së bashku me një sistem të efektshëm të tërheqjes së menjëherëshme dhe në çdo kohë të barnave nga rrjeti i shpërndarjes. Çdo ankesë në lidhje me një defekt regjistrohet dhe shqyrtohet nga fabrikuesi. Fabrikuesi informon autoritetet kompetente për çdo defekt, që mund të rezultojë me një tërheqje apo kufizim të pazakontë në furnizim, dhe për sa të jetë e mundur të tregojë vendet e destinacionit.

1.14 Etiketimi

Në rastin e një bari për qëllim kërkimor, etiketimi do të jetë i tillë që të sigurojë mbrojtjen e subjektit dhe gjurmimin/gjetjen, për të mundësuar identifikimin e produktit/barit dhe provës, dhe për të lehtësuar përdorimin e duhur të barit për qëllim kërkimor.

Kreu 2

Administrimi i cilësisë

2.1 Garantimi/sigurimi i Cilësisë

Mbajtësi i Autorizimit të Fabrikimit duhet të fabriktojë barna në mënyrë që të garantojë përshtatshmërinë me qëllimin e përdorimit të tyre, pajtueshmërinë me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit dhe të mos rrezikojë pacientët për shkak të sigurisë, cilësisë apo efikasitetit jo të mjaftueshëm. Garantimi/sigurimi i Cilësisë mbetet një koncept i gjerë i cili mbulon të gjitha çështjet që ndikojnë në mënyrë individuale apo të përbashkët mbi cilësinë e produktit. Ai mbetet shuma totale e masave organizative të marra me qëllimin për të garantuar që barnat janë të cilësisë së kërkuar në lidhje me përdorimin e synuar të tyre. Garantimi/sigurimi i Cilësisë përfshin PMF-në e barnave, Kontrollin e Cilësisë dhe Administrimin e Riskut ndaj Cilësisë.

Sistemi i garantimit/sigurimit të cilësisë i përshtatshëm për prodhimin e barnave duhet të garantoj që:

- a. barnat janë parashikuar dhe zhvilluar duke marrë parasysh kërkesat e PMF-së të barnave;
- b. operacionet e prodhimit dhe kontrollit janë specifikuar në mënyrë të qartë dhe në pajtim me PMF-në e barnave;
- c. përgjegjësitë drejtuese janë specifikuar në mënyrë të qartë;

- ç. janë marrë masa për fabrikimin, furnizimin dhe përdorimin e lëndëve të para dhe materialeve paketuese të sigurt;
- d. janë realizuar të gjitha kontrollet e nevojshme mbi produktet e ndërmjetme dhe çdo kontroll në proces apo validim tjetër i kryer;
- dh. bari i gatshëm për përdorim është shqyrtuar dhe verifikuar siç duhet sipas procedurave të përcaktuara;
- e. barnat nuk do të tregtohen apo hidhen në treg para se Personi i Kualifikuar të ketë certifikuar që secila seri është prodhuar dhe kontrolluar në përputhje me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit dhe sipas çdo rregulloreje tjetër përkatëse të prodhimit, kontrollit dhe lejimit/lirimit të barnave;
- ë. egzistojnë masa të kënaqshme për të garantuar, sa të jetë e mundur, që barnat ruhen, shpërndahen dhe në vijim trajtohen në mënyrë të tillë që cilësia të ruhet gjatë gjithë afatit të përdorimit të tyre;
- f. egziston një procedure për Vetë-Inspektim dhe/ose auditimin e cilësisë e cila vlerëson rregullisht efikasitetin dhe aplikueshmërinë e sistemit të Sigurimit të Cilësisë.

2.2 Praktika e Mirë e Fabrikimit (PMF) të barnave

PMF-ja e barnave është ajo pjesë e Garantimit/sigurimit të Cilësisë e cila garanton që produktet prodhohen dhe kontrollohen në vazhdimësi sipas standarteve të përshtatshme të cilësisë për përdorimin e synuar të tyre dhe siç parashikohet nga Autorizimi i Tregtimit apo specifikimet e produktit. PMF-ja e barnave lidhet si me prodhimin ashtu edhe me kontrollin e cilësisë. Kërkesat bazë të saj parashikojnë që:

- a. të gjitha proceset e fabrikimit janë të përcaktuara në mënyrë të qartë, të rishikuara sistematikisht në dritën e përvijës dhe që kanë treguar mundësinë e fabrikimit të barnave në përputhshmëri me cilësinë e kërkuar dhe në pajtueshmëri me specifikimet e tyre;
- b. fazat kritike të proceseve të fabrikimit dhe ndryshimet e rëndësishme nga procesi, janë të validuara;
- c. janë siguruar të gjitha lehtësitat e nevojshme për zbatimin e PMF-së të barnave duke përfshirë:
 - i. personelin e kualifikuar dhe trajnuar siç duhet;
 - ii. ambiente dhe hapësira të përshtatshme;
 - iii. pajisje dhe shërbime të përshtatshme;
 - iv. lëndët/materialet, kontenierët dhe etiketat e duhura;
 - v. procedura dhe udhëzime të aprovuara;
 - vi. transport dhe ruajtje të përshtatshme;
- ç. udhëzimet dhe procedurat të jenë të shkruara me gjuhë të kuptueshme dhe të qartë, specifikisht të aplikueshme;
- d. operatorët të jenë trajnuar për të kryer në mënyrë të saktë procedurat;
- dh. gjatë fabrikimit të mbahen dokumente me shkrim ose me anë të pajisjeve regjistruese, të cilat vërtetojnë se janë marrë të gjitha hapat e kërkuara nga procedurat dhe udhëzimet e përcaktuara

dhe që cilësia dhe sasia e produktit përkon me pritshmërinë. Çdo devijim i rëndësishëm të jetë plotësisht i dokumentuar dhe i shqyrtuar.

- e. dokumentet e fabrikimit duke përfshirë shpërndarjen, të cilat mundësojnë ndjekjen e historikut të plotë të serisë, të ruhen në një formë të hollësishme dhe të disponueshme;
- ë. shpërndarja (me shumicë) e produkteve të minimizoj çdo rrezik ndaj cilësisë së tyre;
- f. egziston një sistem për të tërhequr nga shitja apo furnizimi çdo seri të produktit;
- g. kontrollohen ankesat mbi produktet e tregtuara, shqyrtohen shkaqet e defekteve në cilësi dhe të ndërmerren masat e duhura në lidhje me produktet defekte dhe të parandalohet përsëritja.

2.3 Kontrolli i Cilësisë

Kontrolli i Cilësisë është ajo pjesë e PMF-së të barnave që ka të bëjë me marrjen e kampionëve, specifikimet dhe analizat, me organizimin, dokumentacionin dhe procedurat e lejimit/lirimit të cilat garantojnë që analizat përkatëse dhe të nevojshme janë kryer dhe që materialet nuk lejohen/lirohen për përdorim, as produktet nuk lejohen/lirohen për shitje ose furnizim, deri në momentin që cilësia e tyre të jetë gjykuar si e pranueshme.

Kërkesat bazë të Kontrollit të Cilësisë përfshijnë:

- a. pajisjet e duhura, personelin e trajnuar dhe procedura të miratuara për marrjen e mostrave, inspektimin dhe analizimin e lëndëve të para, materialeve paketuara, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk), barnave të gatshme për përdorim dhe kur nevojitet për monitorimin e kushteve mjedisore për qëllime të PMF-së të barnave;
- b. personelin, i cili me anë të metodave të miratuara nga Kontrolli i Cilësisë merr mostra të lëndëve të para, materialeve paketuara, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk), barnave të gatshme për përdorim;
- c. validimin e metodave të analizave ;
- ç. dokumentet mbahen me shkrim dhe/ose me anë të pajisjeve regjistruara, të cilat vërtetojnë që faktikisht janë kryer të gjitha procedurat e kërkuara të marrjes së mostrave, inspektimit dhe të analizave. Çdo devijim të jetë i dokumentuar dhe shqyrtuar plotësisht.
- d. Pajtueshmërinë e principeve aktive të barnave të gatshme për përdorim me përbërjen cilësore dhe sasiore të dhenë në Autorizimin e Tregtimit;
- dh. ruajtjen e dokumenteve të rezultateve të inspektimit dhe të analizave të materialeve, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk) dhe barnave të gatshme për përdorim, për ti vlerësuar formalisht përkundrejt specifikimeve. Vlerësimi i

produktit përfshin një rishikim dhe vlerësim të dokumentacionit përkatës dhe një vlerësim të devijimeve nga procedurat e specifikuara;

- e. asnjë seri e produktit nuk lejohet/lirohet për shitje apo furnizim pa çertifikimin paraprak nga Personi i Kualifikuar që përcakton se produkti në fjalë është në përputhje me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit;
- ë. mbajtjen e mjaftueshme të mostrave reference të lëndëve të para dhe produkteve për të lejuar kontrollin e tyre në të ardhmen, nëse nevojitet, dhe atë të produktit të ruajtur në paketimin e tij përfundimtar përjashtojë në mënyrë të veçantë kur janë prodhuar në paketime jashtëzakonisht të mëdha.

2.4 Rishikimi i Cilësisë së Produktit

Duhet të realizohen në mënyrë periodike rishikime të rregullta dhe me rrotacion të cilësisë të gjitha barnave të liçensuara (regjistruara), përfshirë produktet vetëm për eksport. Shqyrtime të tilla zakonisht duhet të realizohen dhe dokumentohen në bazë vjetore duke marrë parasysh rishikimet e mëparshme dhe duhet të përfshijnë të paktën:

- a. Rishikimin e lëndëve të para duke përfshirë materialet e paketimit të përdorura në produkt , veçanërisht ato nga burime të reja.
- b. Rishikimin e kontrolleve kritike në proces dhe rezultatet e barnave të gatshme për përdorim.
- c. Rishikimin e të gjitha serive të cilat nuk kanë përmbushur specifikimet e vendosura dhe shqyrtimin e tyre.
- ç. Rishikimin e të gjitha devijimeve të rëndësishme apo jokonformuese, shqyrtimin përkatës të tyre dhe efektshmërinë që ka rezultuar nga veprimet parandaluese dhe korrigjuese.
- d. Rishikimin e të gjitha ndryshimeve të kryera ndaj proceseve dhe metodave analitike.
- dh. Rishikimin e variacioneve të Autorizimeve të Tregtimit të paraqitur/akorduar/refuzuar, përfshirë dosjet për vendet e tjera (vetëm ato të eksportit).
- e. Rishikim të rezultateve të programit studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë dhe të çdo tendence të pafavorshme.
- ë. Rishikimin e të gjitha kthimeve, ankesave dhe tërheqjeve që lidhen me cilësinë dhe shqyrtime e realizuara në atë periudhë.
- f. Rishikimin për përshtatshmërinë e çdo procesi të mëparshëm të produktit dhe veprimeve korrigjuese të pajisjeve.
- g. Rishikimin e detyrimeve pas-tregtimit të barit për autorizimet e reja të tregtimit dhe variacionet e tyre,
- gj. Statusin e cilësisë së pajisjeve dhe shërbimeve përkatëse, psh. të HVAC, ujit, gazrave të kompresuar etj.
- h. Rishikimin e çdo marrëveshje kontraktuale të përcaktuar në Kreun 8 për të garantuar që ato janë të përditësuara.

Fabrikuesi dhe mbajtësi i autorizimit të tregtimit, kur nuk është i njëjti person, duhet të vlerësojnë rezultatet e këtij rishikimi dhe duhet të kryejnë një vlerësim nëse duhet të ndërmerret një veprim korrigjues ose parandalues apo ndonjë ri-validim. Rishikimet e cilësisë mund të grupohen sipas llojit të produktit p.sh. formë dozat e ngurta, formëdozat e lëngshme, produktet sterile, etj kur justifikohet shkencërisht.

Kur mbajtësi i autorizimit të tregtimit nuk është vetë prodhuesi, duhet të egzistojë një marrëveshje teknike ndërmjet palëve të ndryshme e cila përcakton përgjegjësitë respektive në krijimin e rishikimit të cilësisë. Personi i Kualifikuar përgjegjës për certifikimin përfundimtar të serisë së bashku me mbajtësin e autorizimit të tregtimit duhet të sigurojnë që rishikimi i cilësisë është realizuar në kohë dhe është i saktë.

2.5 Administrimi i Riskut ndaj Cilësisë

Administrimi i riskut ndaj cilësisë është një proces sistematik për vlerësimin, kontrollin, komunikimin dhe rishikimin e rreziqeve mbi cilësinë e barit. Ai mund të aplikohet në mënyrë proaktive dhe retrospektive.

Sistemi i administrimit të riskut ndaj cilësisë duhet të garantojë që:

- a. vlerësimi i rrezikut ndaj cilësisë është bazuar në njohuri shkencore, përvojën me këtë proces dhe njohuritë më të fundit për mbrojtjen e pacientit
- b. niveli i përpjekjes, formalitetit dhe dokumentimit të procesit të Administrimit të Riskut ndaj Cilësisë të jetë i barasvlefshëm me nivelin e riskut.

Shembuj të proceseve dhe aplikimeve të Administrimit të Riskut ndaj Cilësisë mund të jepen nëpërmjet një Shtojce.

Kreu 3 Personeli

3.1 Detyrat e personelit kryesor

- a. Personeli kryesor përfshin përgjegjësin e Prodhimit, përgjegjësin e Kontrollit të Cilësisë dhe Person-in/at e Kualifikuar të caktuar për këtë qëllim nëse të paktën një nga dy të parët nuk është përgjegjës për detyrat e përshkruara në pikën “b” (me poshtë). Në pozicionet kryesore duhet të angazhohet personeli me kohë të plotë. Përgjegjësit e Prodhimit dhe të Kontrollit të Cilësisë duhet të jenë të pavaruar nga njëri-tjetri. Në organizata/sipërmarrje të mëdha, mund të jetë e nevojshme të delegohen disa nga funksionet e radhitura në pikat c, ç dhe d.

- b. Detyrat e Person-it/ave të Kualifikuar mund të përmbliken si më poshtë:
- i. për barnat të prodhuara nga fabrikuesit vendas, një Person i Kualifikuar duhet të garantojë që secila seri prodhohet dhe analizohet/verifikohet në përputhje me legjislacionin dhe rregullat në fuqi, si dhe autorizimin e tregtimit;
 - ii. për barnat e prodhuara jashtë vendit, një Person i Kualifikuar duhet të garantojë që secila seri e importuar i është nënshtruar, në vendin nga importohet, analizave të plota cilësore, analizave sasiore të të paktën të gjitha principeve aktive dhe të gjitha provat ose verifikimet e tjera të nevojshme për të siguruar cilësinë e barnave në përputhje me kërkesat e autorizimit të tregtimit.
 - iii. Një Person i Kualifikuar duhet të certifikojë në një regjistër apo dokument të barasvleshëm, se janë realizuar të gjitha operacionet e nevojshme, dhe përpara lejimit/lirimit për tregtim secila seri e produktit përmbush sa më poshtë :
 - çdo seri e barnave është fabrikuar dhe verifikuar në përputhje me ligjet në fuqi dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit.
 - çdo seri e barnave ka kaluar analizat e plota cilësore dhe sasiore të të paktën të gjitha principeve aktive dhe të gjitha analizat ose verifikimet e tjera të nevojshme për të siguruar cilësinë e tyre në përputhje me kërkesat e autorizimit të tregtimit.
 - në të gjitha rastet , veçanërisht për barnat e destinuara për tu hedhur në treg Personi i Kualifikuar duhet certifikojë në një regjistër ose një dokument të barasvlefshëm për këtë qëllim, që seria e barit është prodhuar dhe kontrolluar në përputhje me legjislacionin farmaceutik në fuqi si dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit. Regjistri ose dokumenti i barasvlefshëm me të përditësohet në vazhdimësi dhe ruhet të paktën pesë vjet pas certifikimit të fundit; ai u vëhet në dispozicion autoriteteve kompetente.

Personat përgjegjës për këto detyra duhet të përmbushin kërkesat e përcaktuara për Personin e kualifikuar. Ata duhet të jenë përherë dhe vazhdimisht në dispozicion të mbajtësit të Autorizimit të Fabrikimit për të realizuar përgjegjësitë e tyre. Përgjegjësitë e tyre mund të delegohen, por vetëm te Person-i/a të tjerë të Kualifikuar.

- c. Përgjegjësi i Departamentit të Prodhimit zakonisht përmbush përgjegjësitë e mëposhtme:

- i. siguron që produktet prodhohen dhe ruhen në përputhje me kërkesat e dokumentacionit përkatës, me qëllim përfitimin e cilësisë së kërkuar;

- ii. miraton udhëzimet që lidhen me operacionet e prodhimit dhe garanton implementimin rigoroz të tyre;
- iii. siguron që dokumentet e prodhimit janë vlerësuar dhe nënshkruar nga një person i autorizuar para se t'i përcillen Departamentit të Kontrollit të Cilësisë;
- iv. verifikon mirëmbajtjen e ambienteve dhe pajisjeve të departamentit të tij;
- v. siguron që janë realizuar miratimet e duhura;
- vi. siguron që trajnimi i kërkuar fillestar dhe i vazhdueshëm i personelit të departamentit të tij realizohet dhe përshtatet sipas nevojave.

ç. Përgjegjësi i Departamentit të Kontrollit të Cilësisë zakonisht përmbush përgjegjësitë e mëposhtme:

- i. miraton apo refuzon sipas nevojës lëndët e para, materialet paketuese dhe produktet e ndërmjetme, barnat e pa paketuara (bulk) dhe barnat e gatshëm për përdorim;
- ii. vlerëson dokumentet e prodhimit të serive;
- iii. siguron realizimin e të gjitha analizave të nevojshme;
- iv. miraton specifikimet dhe udhëzimet mbi marrjen e mostrave, metodat e analizës dhe procedurat e tjera të Kontrollit të Cilësisë;
- v. miraton dhe monitoron çdo analist të kontratuar;
- vi. verifikon mirëmbajtjen e departamentit të tij, ambientet dhe pajisjet;
- vii. siguron se janë realizuar validimet e duhura;
- viii. siguron se trajnimi i kërkuar fillestar dhe i vazhdueshëm i personelit të departamentit të tij realizohet dhe përshtatet sipas nevojave.

Përgjegjësitë e tjera të Departamentit të Kontrollit të Cilësisë janë të përmbledhura në Kreun 7 Kontrolli i Cilësisë.

d. Përgjegjësit e Prodhimit dhe Kontrollit të Cilësisë zakonisht ushtrojnë disa përgjegjësi të përbashkëta që lidhen me cilësinë. Në varësi të rregulloreve në fuqi, përgjegjësitë në fjalë mund të përfshijnë:

- i. autorizimin e dokumenteve dhe procedurave të shkruara përfshirë amendimet;
- ii. monitorimin dhe kontrollin e mjedisit të fabrikimit;
- iii. higjenën e impiantit;
- iv. validimin e procesit;
- v. trajnimin;
- vi. miratimin dhe monitorimin e furnizuesve të lëndëve/materialeve;
- vii. miratimin dhe monitorimin e fabrikuesve të kontraktuar;
- viii. përcaktimin dhe monitorimin e kushteve të ruajtjes për

- lëndët/materialiet dhe produktet;
- ix. mbajtjen e të dhënave;
 - x. monitorimin e pajtueshmërisë me kërkesat e Praktikës së Mirë të Fabrikimit;
 - xi. inspektimin, shqyrtimin dhe marrjen e mostrave me qëllim monitorimin e faktorëve që mund të ndikojnë mbi cilësinë e produktit.

3.2 Trajnimi

- a. Fabrikuesi siguron trajnim për të gjithë personelin detyrat e të cilëve i lidhin ata me sferat e prodhimit apo laboratorët e kontrollit (përfshirë personelin teknik, të mirëmbajtjes dhe të pastrimit) dhe për personelin detyrat e të cilit mund të ndikojnë mbi cilësinë e produktit.
- b. Përveç trajnimit bazë mbi teorinë dhe PMF-në e barnave, personeli i porsa punësuar duhet të trajnohet në bazë të detyrave të caktuara. Gjithashtu duhet të sigurohet trajnimi i vazhdueshëm dhe duhet të vlerësohet periodikisht efektshmëria praktike e tij. Programet e trajnimit duhet të vihen në dispozicion, të miratuara ose nga Përgjegjësi i Prodhimit ose nga Përgjegjësi i Kontrollit të Cilësisë, sipas rastit. Të dhënat e trajnimeve duhet të ruhen.
- c. Personelit të punësuar në proceset ku kontaminimi mbetet rrezik duhet t'i sigurohet trajnim i veçantë, psh. hapësirat e pastrimit apo hapësirat ku trajtohen lëndë me aktivitet të lartë, toksike, infektive dhe që rrisin ndjeshmërinë.
- ç. Vizitorët apo personeli i pa trajnuar, preferohet, të mos dergohen në hapësirat e prodhimit dhe kontrollit të cilësisë. Nëse kjo është e pashmangshme, personave të lartpërmendur duhet t'ju jepet informacion i nevojshëm paraprakisht, veçanërisht mbi higjenën e personelit dhe veshjet mbrojtëse të parashikuara. Ata duhet të mbikëqyren nga afër.
- d. Koncepti i Sigurimit të Cilësisë dhe të gjitha masat e nevojshme për kuptimin dhe implementimin e tij duhet të diskutohen në mënyrë të plotë gjatë seancave të trajnimit.

3.3 Higjena Personale

- a. Programme të detajuara të higjenës personale duhet të krijohen dhe përshtaten me nevojat e ndryshme brenda qendrës së fabrikës. Programet duhet të përfshijnë procedura që lidhen me shëndetin, praktikën e higjenës dhe veshjen e personelit. Këto procedura duhet të kuptohen dhe ndiqen në mënyrë shumë rigorozë nga çdo person detyrat e të cilit lidhen me hapësirat e prodhimit dhe kontrollit. Programet e higjenës duhet të promovohen nga drejtuesit dhe të diskutohen gjerësisht gjatë seancave trajnuese.
- b. I gjithë personeli duhet të egzaminohet nga ana mjeksore para marrjes në punë. Është përgjegjësi e fabrikuesit që të jetë në dijeni dhe të japë udhëzimet e nevojshme në lidhje kushtet shëndetësore

- të cilat mund të lidhen me cilësinë e produkteve. Mbas egzaminimit mjeksor të parë, egzaminimet kryhen sa herë që nevojiten për punën dhe shëndetin personal.
- c. Duhet të ndërmerren hapa për të siguruar, aq sa është e zbatueshme, që asnjë person i prekur nga një sëmundje infektive apo që ka plagë në sipërfaqen e ekspozuar të trupit, të mos angazhohet në fabrikimin e barnave.
 - ç. Çdo person që futet në hapsirat e fabrikimit duhet të ketë veshje mbrojtëse sipas operacioneve që realizohen.
 - d. Duhet të ndalohet të ushqyerit, të pirët, të përtypurit e çamçakëzit, pirja e duhanit ose ruajtja/mbajtja e ushqimit, pijeve, materiale të pirjes së cigares apo barnave personale në hapësirat e prodhimit dhe të ruajtjes së barnave. Në përgjithësi, duhet të ndalohet çdo praktikë jo higjienike brenda hapësirave fabrikuese ose në çdo hapësirë tjetër ku produkti mund të ndikohet negativisht.
 - dh. Duhet të mënjanohej kontakti i drejtëpërdrejtë ndërmjet duarve të personelit dhe produktit të ekspozuar si dhe me çdo pjesë të pajisjes e cila bie në kontakt me produktet.
 - e. Personeli duhet të udhëzohet për të përdorur pajisjet që lajnë duart.
 - ë. Çdo kërkesë specifike për fabrikimin e grupeve të veçanta të produkteve, psh. përgatitjet sterile, mund të parashikohen me një shtojcë.

Kreu 4

Ambientet dhe pajisjet

4.1 Ambientet

- a. Ambientet duhet të vendosen në një mjedis i cili panvarësisht masave për mbrojtjen e fabrikimit, të paraqesë rrezik minimal për shkaktimin e ndotjes së materialeve ose produkteve.
- b. Ambientet duhet të mirëmbahen me kujdes, duke garantuar që operacionet e riparimit dhe mirëmbajtjes të mos paraqesin ndonjë rrezik ndaj cilësisë së produkteve. Ato duhet të pastrohen dhe kur është e zbatueshme, të dezinfektohen sipas procedurave të hollësishme me shkrim.
- c. Ndriçimi, temperatura, lagështia dhe ventilimi duhet të jenë të përshtatshme, të tilla që të mos kenë pasoja të padëshiruara, drejtpërdrejt ose tërthorazi, as për barnat gjatë fabrikimit dhe ruajtjes së tyre, as në funksionimin e duhur të pajisjeve.
- ç. Ambientet duhet të projektohen dhe pajisen në mënyrë të tillë që të sigurojnë mbrojtje maksimale ndaj hyrjes së insekteve ose kafshëve të tjera.
- d. Duhet të merren masa për të parandaluar hyrjen e personave të pa autorizuar. Ambientet e prodhimit, ruajtjes dhe zonat e kontrollit të cilësisë nuk duhet të përdoren si rrugëkalime nga personeli që nuk punon në to.

4.1.1 Zona e prodhimit

- a. Me qëllim minimizimin e ndonjë rreziku serioz mjekësor për shkak të kontaminimit të kryqëzuar, ambiente të posaçme dhe të rezervuara duhet të vihen në dispozicion për prodhimin e barnave të veçanta si për shembull materiale që rrisin ndjeshmërinë (për shembull penicilinat) ose preparatet biologjike (për shembull nga mikroorganizmat e gjallë). Prodhimi i disa produkteve shtesë si për shembull disa antibiotikë, disa hormone, disa citotoksikë, disa barna mjaft aktive dhe produkte jomjekësore nuk duhet të zhvillohet në të njëjtat ambiente. Për këto produkte, në raste të veçanta mund të pranohet në parim që të kryhet punë me fushatë në të njëjtat ambiente, me kusht që të merren masa specifike dhe të bëhen validimet e nevojshme. Fabrikimi i helmeve teknike si për shembull pesticidet dhe herbicidet nuk duhet të lejohet në ambientet e përdorura për fabrikimin e barnave.
- b. Ambientet duhet të strukturohen në mënyrë të tillë që të lejojnë që prodhimi të bëhet në zonat e lidhura me rend logjik që i korrespondojnë vijimit të operacioneve dhe niveleve të nevojshme të pastrimit.
- c. Mjaftueshmëria e hapësirës së punës dhe ruajtjes së materialeve/lëndëve në proces duhet të lejojë pozicionimin e rregullt dhe logjik të pajisjeve dhe materialeve në mënyrë që të minimizojë rrezikun e konfuzionit midis barnave të ndryshme ose komponentëve të tyre për të shmangur kontaminimin e kryqëzuar dhe për të minimizuar rrezikun e mosveprimit ose aplikimit të gabuar të ndonjë prej hapave të fabrikimit ose kontrollit.
- ç. Kur lëndët e para dhe materialet e paketimeve parësore, produktet e ndërmjetme ose barnat e pa paketuara (bulk) ekspozohen në mjedis, sipërfaqet e brendshme (muret, dyshemetë dhe tavanet) duhet të jenë të lëmuar, pa plasaritje ose dëmtime të tjera dhe nuk duhet të lëshojnë ndonjë lëndë të veçantë, si dhe duhet të lejojnë pastrim të lehtë dhe efektiv dhe nëse është e nevojshme, dezinfektim të ambjentit.
- d. Tubacionet, pajisjet e ndriçimit, pikat e ventilimit dhe shërbime të tjera duhet të projektohen dhe lokalizohen për të shmangur krijimin e boshllëqeve (kamareve) që janë të vështira për t'u pastruar. Për sa të jetë e mundur, për qëllime mirëmbajtjeje, në to të mundësohet hyrja nga jashtë zonave të prodhimit.
- dh. Kullimet duhet të jenë të përmasave të mjaftueshme dhe të kenë kanale me prita. Kanalet e hapura duhet të shmangen sa herë që të jetë e mundur, por nëse është e nevojshme, ato duhet të jenë të cekëta për të lehtësuar pastrimin dhe dizinfektimin.
- e. Zonat e prodhimit duhet të ventilohen efektivisht, me pajisje të kontrollit të ajrit (duke përfshirë temperaturën dhe kur është e nevojshme, lagështirën dhe filtrimin) të përshtatshme si për produktet e trajtuara, ashtu dhe për operacionet e ndërmarra brenda tyre dhe për mjedisin e jashtëm.

- ë. Peshimi i lëndëve të para zakonisht duhet të kryhet në një dhomë të ndarë, të projektuar për këtë qëllim.
- f. Në rastet kur krijohen pluhura (për shembull gjatë operacioneve të marrjes së mostrave, peshimit, përzierjes dhe përpunimit, paketimit të produkteve të thata), duhet të merren masa specifike për të shmangur kontaminimin e kryqëzuar dhe për të lehtësuar pastrimin.
- g. Ambientet për paketimin e barnave duhet të projektohen posaçërisht dhe të strukturohen në mënyrë që të shmangin përzierjet ose kontaminimin e kryqëzuar.
- gj. Zonat e prodhimit duhet të jenë të ndriçuara mirë, veçanërisht gjatë kryerjes së kontrolleve vizuale të drejtpërdrejta.
- h. Kontrollat në proces mund të kryhen brenda zonës së prodhimit, me kusht që të mos mbartin ndonjë rrezik për prodhimin.

4.1.2 Zonat e Ruajtjes (magazinimit)

- a. Zonat e ruajtjes duhet të kenë kapacitet të mjaftueshëm për të lejuar ruajtjen e rregullt të kategorive të ndryshme të materialeve dhe produkteve: lëndëve të para dhe materialeve paketuara, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk) dhe barnave të gatshme për përdorim, produkteve në karantinë, të lejuara/liruara për tregtim, të kundërshtuara, të kthyer ose të tërhequra.
- b. Zonat e ruajtjes duhet të projektohen ose përshtaten për të siguruar kushte të mira ruajtje. Në veçanti, ato duhet të jenë të pastra dhe të thata dhe të mirëmbahen brenda kufijve të pranueshëm të temperaturave. Kur kërkohen kushte të veçanta ruajtje (për shembull temperaturë, lagështie) këto duhet të sigurohen, verifikohen dhe monitorohen.
- c. Platformat marrëse dhe dërguese duhet të mbrojnë materialet dhe produktet nga kushtet atmosferike. Zonat e marrjes duhet të projektohen dhe pajisen për të lejuar kontenierët e materialeve që vijnë të pastrohen para magazinimit, nëse është e nevojshme.
- ç. Kur karantina siguron ruajtjen në zona të ndara, këto zona duhet të shënohen qartë dhe hyrja e tyre duhet të kufizohet vetëm për personelin e autorizuar. Çdo sistem që zëvendëson karantinën fizike duhet të japë garanci të barazvlefshme.
- d. Normalisht duhet të ketë një zonë të ndarë për marrjen e mostrave të lëndëve të para. Nëse marrja e mostrave kryhet në zonën e ruajtjes, ajo duhet të kryhet në mënyrë të tillë që të parandalojë kontaminimin ose kontaminimin e kryqëzuar.
- dh. Zona të ndara duhet të sigurohen për ruajtjen e materialeve ose produkteve të kundërshtuara (skarco), të tërhequra nga tregu ose të kthyer.
- e. Materialet ose produktet tepër aktive duhet të ruhen në zona të sigurta dhe pa rreziqe.

- ë. Materialet paketuese të printuara konsiderohen të rëndësishme për konformitetin e barit dhe duhet t'u kushtohet vëmendje e veçantë ruajtjes të sigurt dhe pa rreziqe të këtyre materialeve.

4.1.3 Zonat e Kontrollit të Cilësisë

- a. Laboratorët e Kontrollit të Cilësisë duhet të jenë të ndara nga zonat e prodhimit. Kjo është mjaft e rëndësishme në laboratorët për kontrollin të materialeve biologjike, mikrobiologjike dhe radioizotopet që gjithashtu duhet të ndahen nga njëri-tjetri.
- b. Laboratorët e kontrollit duhet të projektohen për t'iu përshtatur operacioneve që duhet të kryhen në to. Hapësirë e mjaftueshme duhet të ofrohet për të shmangur përzierjet dhe kontaminimin e kryqëzuar. Duhet të ketë hapësirë të mjaftueshme e të përshtatshme ruajtje për mostrat dhe dokumentet.
- c. Dhoma të veçanta mund të jenë të nevojshme për të mbrojtur instrumentet e ndjeshme nga vibrimi, interferenca elektrike, lagështira etj.
- ç. Kërkesa të veçanta nevojiten në laboratorët që trajtojnë lëndë të veçanta si për shembull mostrat biologjike ose radioaktive.

4.1.4 Zonat ndihmëse

- a. Dhomat e pushimit dhe çlodhjes duhet të jenë të ndara nga zonat e tjera.
- b. Ambientet për ndërrimin e veshjeve dhe për qëllime larjeje dhe tualeti duhet të jenë lehtësisht të shfrytëzueshme dhe të përshtatshme për numrin e përdoruesve. Tualetet duhet të mos komunikojnë drejtpërdrejt me zonat e prodhimit ose ruajtjes.
- c. Punishtet e mirëmbajtjes duhet të ndahen sa më shumë që të jetë e mundur nga zonat e prodhimit. Sa herë që pjesët dhe instrumentet ruhen në zonën e prodhimit, ato duhet të ruhen në dhoma ose ambiente të rezervuara për atë përdorim.
- ç. Ambientet e kafshëve duhet të jenë të mirë izoluar nga zonat e tjera, me hyrje të ndarë (hyrja për kafshët) dhe ambiente ajrimi.

4.2 Pajisjet

- a. Pajisjet e fabrikimit duhet të projektohen, pozicionohen dhe mirëmbahen për t'iu përshtatur qëllimit të synuar.
- b. Operacionet e riparimit dhe mirëmbajtjes duhet të mos paraqesin rrezik për cilësinë e produkteve.
- c. Pajisjet fabrikuese duhet të projektohen në mënyrë që ato të mund të pastrohen lehtësisht dhe tërësisht. Ato duhet të pastrohen sipas procedurave të hollësishme me shkrim dhe të ruhen vetëm në kushte të pastra dhe të thata.
- ç. Pajisjet e larjes dhe pastrimit duhet të zgjidhen dhe përdoren me qëllim që të mos jenë burim ndotjeje.

- d. Pajisjet duhet të instalohen në mënyrë të tillë që të parandalojnë ndonjë rrezik gabimi ose ndotjeje.
- dh. Pajisjet e prodhimit nuk duhet të paraqesin rrezik për produktet. Pjesët e pajisjeve të prodhimit që hyjnë në kontakt me produktin nuk duhet të jenë reaguese, që lëshojnë ose absorbojnë lëndë në shkallë të tillë që cenojnë cilësinë e produktit dhe paraqesin rrezik.
- e. Pajisje peshuese dhe matëse të një game dhe precizioni të përshtatshëm duhet të jenë në dispozicion për operacionet e prodhimit dhe kontrollit.
- ë. Pajisjet matëse, peshuese, regjistruese dhe kontrolluese duhet të kalibrohen dhe kontrollohen në intervale të caktuara me anë të metodave të përshtatshme. Duhet të mbahen të dhëna të mjaftueshme të këtyre testeve.
- f. Tubacionet fikse duhet të etiketohen qartë për të treguar përmbajtjen dhe kur është e zbatueshme, drejtimin e rrjedhjes.
- g. Tubacionet e ujit të distiluar, të ç'jonizuar dhe kur është e përshtatshme, tubacionet e tjera të ujit duhet të dezinfektohen sipas procedurave me shkrim. Procedurat duhet të japin hollësi për kufijtë e veprimeve dhe masave që merren kundra kontaminimit mikrobiologjik.
- gj. Pajisjet difektoze, nëse është e mundur, duhet të hiqen nga zonat e prodhimit dhe kontrollit të cilësisë ose të paktën duhet të etiketohen qartë si të tilla.

Kreu 5

Dokumentacioni

5.1 Të përgjithshme

Dokumentacioni i shkruar qartësisht parandalon gabimet që vijnë nga gjuha e folur dhe lejon vëzhgimin hap pas hapi të ecurisë së serisë së barit. Specifikimet, Formulatat dhe Udhëzimet e Fabrikimit, procedurat dhe dokumentet duhet të jenë pa gabime dhe të mbahen me shkrim.

- a. Specifikimet përshkruajnë hollësisht kërkesat me të cilat duhet të përputhen produktet ose materialet e përdorura ose të përfutuara gjatë fabrikimit. Ato shërbejnë si bazë për vlerësimin e cilësisë. Formulat e fabrikimit, Udhëzimet e Prodhimit dhe Paketimit deklarojnë të gjitha lëndët e para të përdorura dhe parashtrojnë të gjitha operacionet e prodhimit dhe paketimit. Procedurat japin udhëzime për kryerjen e disa operacioneve, për shembull pastrimin, veshjet, kontrollin mjedisor, marrjen e mostrave, analizën, funksionimin e pajisjeve.

Dokumentet e prodhimit të serisë ofrojnë një historik të secilës seri produkti, duke përfshirë edhe shpërndarjen e tij, dhe gjithashtu të gjitha rrethanat e tjera në lidhje me cilësinë e produktit përfundimtar.

- b. Dokumentet duhet të përpilohen, rishikohen dhe shpërndahen me kujdes. Ato duhet të përrputhen me pjesët përkatëse të dosjeve të autorizimit të fabrikimit dhe tregtimit.
- c. Dokumentet duhet të miratohen, nënshkruhen dhe datohen nga persona të përshtatshëm dhe të autorizuar.
- ç. Dokumentet duhet të kenë përmbajtje të qartë; titulli, natyra dhe qëllimi duhet të deklarohen saktë. Ato duhet të paraqiten në mënyrë të rregullt dhe duhet të jenë të lehta për t'u verifikuar. Dokumentet e riprodhuara duhet të jenë të qarta dhe të lexueshme. Riprodhimet e dokumenteve të punës nga dokumentet model nuk duhet të lejojnë gabime gjatë procesit të riprodhimit.
- d. Dokumentet duhet të rishikohen rregullisht dhe të mbahen të përditësuara. Gjatë rishikimit të një dokumenti duhet të parandalohet përdorimin e pakujdesshëm të dokumenteve të zëvendësuar.
- dh. Dokumentet nuk duhet të jenë të shkruara me dorë; megjithëse, kur dokumentet kërkojnë futjen e të dhënave, këto regjistrime mund të bëhen me shkrim dore të pastër, të lexueshëm dhe që nuk fshihet. Një hapësirë e mjaftueshme duhet t'i kushtohet këtyre informacioneve.
- e. Çdo ndryshim i bërë për futjen e të dhënave në një dokument duhet të nënshkruhet dhe datohet; ndryshimi duhet të lejojë leximin e informacionit original. Sipas rastit, duhet të shënohet arsyeja për ndryshimin.
- ë. Dokumentet duhet të plotësohen ose të bëhen në kohën kur janë kryer veprimet, në mënyrë të tillë që të gjitha aktivitetet e rëndësishme në lidhje me fabrikimin e barnave të jenë të gjurmueshme. Ato duhet të ruhen për të paktën një vit pas datës së skadimit të barit të gatshëm për përdorim.
- f. Të dhënat mund të regjistrohen me anë të sistemeve elektronike të përpunimit të të dhënave, mjete fotografike ose mjete të tjera të besueshme por procedura të hollësishme duhet të vihen në dispozicion në lidhje me sistemin në përdorim dhe saktësia e të dhënave duhet të verifikohet. Nëse dokumentacioni realizohet me metoda elektronike të përpunimit të të dhënave, mundësinë për të futur ose ndryshuar të dhëna në kompjuter duhet ta kenë vetëm personat e autorizuar. Duhet të ketë një regjistrim të ndryshimeve dhe fshirjeve; aksesit duhet të jetë i kufizuar me fjalëkalime ose mjete të tjera dhe rezultati i futjes së të dhënave kritike duhet të verifikohet në mënyrë të pavarur. Dokumentet e serisë të ruajtura elektronikisht duhet të mbrohen nëpërmjet transferimit në kopje rezervë në shirit magnetik, mikrofilm, letër ose mjete të tjera. Është mjaft e rëndësishme që të dhënat të vihen në dispozicion lehtësisht gjatë gjithë periudhës së ruajtjes.

5.2. Dokumentet e kërkuara

5.2.1 Specifikimet

Për lëndët e para, materialet e paketimit dhe barnat e gatshëm për përdorim, duhet të ketë specifikime të përshtatshme, të autorizuar dhe të datuara; sipas rastit, ato gjithashtu duhet të vihen në dispozicion për produktet e ndërmjetme ose barnat e pa paketuara (bulk).

5.2.2 Specifikime për lëndët e para dhe materialet e paketimit

Specifikimet për lëndët e para dhe materialet paketuese parësore ose të stampuara, nëse është e zbatueshme, duhet të përfshijnë:

- a. një përshkrim të materialeve:
 - i. emrin dhe referencën e kodit të brendshëm;
 - ii. referencën ndaj një monografie të farmakopesë, nëse ka;
 - iii. furnizuesit e miratuar dhe nëse është e mundur, prodhuesin fillestar të produkteve;
 - iv. një mostër të materialeve të stampuara;
- b. udhëzime për marrjen e mostrave dhe analizën ose referencën e procedurës;
- c. kërkesat cilësore dhe sasiore me intervalet e pranuar;
- ç. masat paraprake dhe kushtet e ruajtjes;
- d. periudhën maksimale të ruajtjes para rishqyrtimit.

5.2.3 Specifikimet për produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara (bulk)

Specifikimet për produktet e ndërmjetme dhe barnat e papaketuara (bulk) duhet të vihen në dispozicion nëse këto blihen, shpërndahen, ose nëse të dhënat e përfutuara nga produktet e ndërmjetme përdoren për vlerësimin e barit të gatshëm për përdorim. Specifikimet duhet të jenë të ngjashme me ato për lëndët e para ose për barin e gatshëm për përdorim, sipas rastit.

5.2.4 Specifikimet për barin e gatshëm për përdorim

Specifikimet për barin e gatshëm për përdorim duhet të përfshijnë:

- a. emrin e barit dhe kodin e referencës, sipas rastit;
- b. formulën ose një referencë;
- c. një përshkrim të formës farmaceutike dhe detajet e amblazhit;
- ç. udhëzimet për marrjen dhe analizën e mostrave ose një referencë të procedurave;
- d. kërkesat cilësore dhe sasiore me intervalet e pranuar;

- dh.kushtet e ruajtjes dhe çdo masë të veçantë trajtimi, sipas rastit;
- e. afatin e përdorimit

5.3 Formula e fabrikimit dhe Udhëzimet e prodhimit

Për çdo bar duhet të egzistojë Formula e Fabrikimit e autorizuar dhe udhëzimet përkatëse të prodhimit. Ato mund të kombinohen në një dokument dhe duhet të jenë për çdo madhësi serie.

a. Formula e fabrikimit duhet të përfshijë:

- i. emrin e barit, me një kod reference bari në lidhje me specifikimin e tij;
- ii. një përshkrim të formës farmaceutike, fuqisë së produktit dhe vëllimit/masës së serisë së barit;
- iii. një listë të të gjitha lëndëve të para që do të përdoren, me sasinë e secilës, të përshkruara duke përdorur emrin e caktuar dhe një referencë që është unike për atë lëndë; duhet të përmendet çdo lëndë që mund të zhduket gjatë prodhimit;
- iv. deklarimin e prodhimit përfundimtar të pritshëm me intervalet e pranuar dhe të prodhimeve të ndërmjetme përkatëse, sipas rastit.

b. Udhëzimet e prodhimit duhet të përfshijnë:

- i. deklarimin e vendndodhjes së ambjenteve të prodhimit dhe pajisjeve kryesore që duhet të përdoren;
- ii. metodat ose referencat e tyre që duhet të përdoren për përgatitjen e teknikave të rëndësishme kritike (për shembull pastrimi, grumbullimi, kalibrimi, sterilizimi);
- iii. udhëzime të hollësishme për çdo fazë fabrikimi (p.sh. verifikimet e materialeve/lëndëve, trajtimet paraprake, rradhën e shtimit të lëndëve, grafikun kohor për përzierjen, temperaturat);
- iv. udhëzimet për kontrollet në proces me intervalet e tyre;
- v. kur është e nevojshme, kërkesat për ruajtjen e barnave të pa paketuara (bulk); duke përfshirë kontenierin (enën), etiketimin dhe kushtet e veçanta të ruajtjes, sipas rastit;
- vi. çdo masë të veçantë që duhet të respektohet.

5.4 Udhëzimet e paketimit

Për secilin bar, madhësi dhe tip paketimi duhet të përgatiten Udhëzime Paketimi të autorizuara. Këto normalisht duhet të përfshijnë ose të përmendin sa më poshtë:

- a. emrin e barit;
- b. përshkrimin e formës farmaceutike dhe fuqinë, sipas rastit;

- c. masën e paketimit të shprehur në lidhje me numrin, peshën ose volumin e barit në kutinë/enën përfundimtare;
- ç. një listë të plotë të gjithë materialeve të paketimit të kërkuara për një seri standarde, duke përfshirë sasinë, përmasat dhe tipet, me kodin ose numrin e referencës në lidhje me specifikimet e çdo materiali paketimi;
- d. sipas rastit, një model ose riprodhimin përkatës të paketimit të stampuar dhe shpjegimin që tregon se ku do të aplikohen referencat e numrit të serisë dhe afati i përdorimit të barit;
- dh. masat specifike që duhet të respektohen, duke përfshirë një shqyrtim të kujdesshëm të zonës dhe pajisjeve, me qëllim që të verifikojnë pastrimin e plotë të linjës para fillimit të operacioneve;
- e. një përshkrim të operacionit të paketimit, duke përfshirë çdo operacion të rëndësishëm ndihmës dhe pajisjet që duhet të përdoren;
- ë. detajet e kontroleve në proces me udhëzimet për marrjen e mostrave dhe intervalet e pranuar.

5.5 Dokumentet e prodhimit të serisë

Duhet të mbahet një “dokument i prodhimit të serisë” për çdo seri bari të prodhuar. Ai duhet të bazohet në pjesët përkatëse të Formulës së Fabrikimit dhe Udhëzimet e Prodhimit të miratuar. Këto dokumente duhet të jenë të përpiluara në mënyrë të tillë që të shmangin gabimet gjatë hedhjes së të dhënave. Dokumenti duhet të mbajë numrin e serisë së barit të fabrikuar. Para fillimit të prodhimit, duhet të verifikohet dhe të regjistrohet që pajisjet dhe vendet e punës janë të pastruara nga produktet e mëparshme, dokumente ose lëndë që nuk kërkohen për prodhimin e planifikuar dhe që pajisjet janë të pastra dhe të përshtatshme për përdorim.

Informacioni i mëposhtëm duhet të regjistrohet në kohën kryerjes së veprimeve dhe pas përfundimit dokumentacioni duhet të datohet dhe nënshkruhet me pëlqimin e personit përgjegjës për operacionet e prodhimit:

- a. emri i barit;
- b. datat dhe kohët e fillimit të fazave të rëndësishme të ndërmjetme dhe të përfundimit të prodhimit;
- c. emri i personit përgjegjës për çdo fazë prodhimi;
- ç. inicialet e punonjësit të prodhimit sipas fazave të rëndësishme të ndryshme dhe sipas rastit të personit që ka verifikuar secilin prej këtyre operacioneve (p.sh. peshimi);
- d. numri i serisë dhe/ose numri i kontrollit analitik si dhe sasinë e secilës lëndë të parë të peshuar (duke përfshirë numrin e serisë dhe sasinë e çdo materiali/lëndë të ripërdorur ose ripërpunuar shtesë);

- dh. çdo operacion ose rast përkatës prodhimi dhe pajisje të rëndësishme të përdorur;
- e. kontrollet në proces dhe inicialet e person-it/ve që i kryejnë ato dhe rezultatet e arritura;
- ë. rendimenti i produktit të përfutur në fazat përkatëse të fabrikimit;
- f. shënime mbi probleme të veçanta duke përfshirë edhe detajet, ndërsa për çdo devijim nga Formula e Fabrikimit dhe Udhëzimet e Prodhimit kërkohet autorizim i nënshkruar.

5.6 Dokumentet e paketimit të serisë

Një dokument i Paketimit të Serisë duhet të mbahet për çdo seri ose pjesë serie të përpunuar. Ai duhet të bazohet në pjesët përkatëse të Udhëzimeve të Paketimit dhe të përpilohen në mënyrë të tillë për të shmangur gabimet gjatë hedhjes së të dhënave. Dokumenti duhet të mbajë numrin e serisë dhe sasinë e barit të pa paketuar (bulk) që duhet të paketohet, ashtu si numrin e serisë së barit duhet të mbajë edhe sasinë e planifikuar të barit të gatshëm për përdorim që do të përftohet.

Para fillimit të ndonjë operacioni paketimi duhet të verifikohet dhe të shënohet që pajisjet dhe vendet e punës janë të përshtatshme për përdorim, të pastra nga produktet e mëparshme dhe nga dokumente ose materiale që nuk kërkohen për operacionet e planifikuara të paketimit.

Informacioni i mëposhtëm duhet të regjistrohet në kohën kryerjes së veprimeve dhe pas përfundimit dokumentacioni duhet të datohet dhe nënshkruhet me pëlqimin e person-it/ve përgjegjës për operacionet e paketimit:

- a. Emri i barit;
- b. Dat-a/at dhe koha e operacioneve të paketimit;
- c. Emri i personit përgjegjës që kryen operacionin e paketimit;
- ç. Inicialet e punonjësve të paketimit për veprimet (hapat) e ndryshme e të rëndësishme;
- d. regjistrimet e verifikimeve për identitetin dhe pajtueshmërinë me udhëzimet e paketimit, duke përfshirë rezultatet e kontrolleve në proces;
- dh. hollësira të operacioneve të paketimit të kryera, duke përfshirë referencat për pajisjet dhe linjat e paketimit të përdorura;
- e. sa herë që të jetë e mundur, modele të materialeve paketuese të stampuara që janë përdorur, që përfshijnë mostra me numrin e serisë të barit, datën e skadencës dhe çdo mbistampim shtesë;
- ë. duhet të mbahen shënime për probleme të veçanta ose raste të pazakonta duke përfshirë edhe detajet, ndërsa për çdo devijim nga Formula e Fabrikimit ose Udhëzimet e Prodhimit kërkohet autorizim i nënshkruar;
- f. sasi të dhe numrin e referencës ose të identifikimit të të gjitha materialeve paketuese të stampuara dhe barin e pa paketuar

(bulk) të nxjerrë, përdorur, shkatërruar ose kthyer në stok, si dhe sasi të e produktit të përfutur në mënyrë që këto të përputhen.

5.7 Procedurat dhe dokumentet

5.7.1 Marrja në dorëzim

- a. Duhet të ketë procedura të shkruara dhe të regjistruara për marrjen në dorëzim të secilës dërgesë të çdo lëndë të parë dhe materiali paketues parësor dhe të stampuar.
- b. Dokumentet e marrjes në dorëzim duhet të përfshijnë:
 - i. emrin e materialit/lëndës në dokumentacionin e dërgesës dhe mbi kontenierët (enët transportuese);
 - ii. emrin e brendshëm (in-house) dhe/ose kodin e materialit/lëndës (nëse është i ndryshëm nga pika i);
 - iii. datën e marrjes;
 - iv. emrin e furnizuesit dhe, nëse është e mundur, emrin e prodhuesit;
 - v. serinë e fabrikuesit ose numrin e referencës;
 - vi. sasinë totale dhe numrin e kontenierëve të marrë;
 - vii. numrin serial të caktuar pas marrjes;
 - viii. çdo koment përkatës (për shembull gjendja e kontenierëve).
- c. Duhet të përgatiten procedura me shkrim për etiketimin e brendshëm, karantinën dhe ruajtjen e lëndëve të para, materialeve paketuese dhe materialeve të tjera, sipas rastit.

5.7.2 Marrja e mostrave

Duhet të përgatiten procedura me shkrim për marrjen e mostrave që përfshijnë person-in/at e autorizuar për marrjen e mostrave, metodat dhe pajisjet që duhet të përdoren, sasi të që duhet të merren dhe çdo masë që duhet të respektohet për shmangien e kontaminimit të materialit ose ndonjë përkeqësim në cilësinë e tij (shihni Kreun 7 Kontrolli i cilësisë, pika 7.4, c).

5.7.3 Kryerja e analizave

Duhet të përgatiten procedura me shkrim për analizën e materialeve/lëndëve dhe produkteve në faza të ndryshme të fabrikimit, duke përshkruar metodat dhe pajisjet që përdoren. Analizat e kryera duhet të dokumentohen (shihni Kreun 7 Kontrolli i cilësisë, pika 7.5, c)

5.7.4 Të tjera

- a. Duhet të përgatiten procedura me shkrim për lejimin/lirimin ose refuzimin e materialeve dhe produkteve dhe në veçanti për lejimin/lirimin për shitje të barit të gatshëm për përdorim nga Person-i/at e Kualifikuar (shihni Kreun 3, pika 3.1, b, iii)
- b. Barnat të cilat kanë kaluar kontrolle të tilla duhet të shoqërohen nga një raport kontrolli i firmosur nga personi i kualifikuar (shihni Kreun 3, pika 3.1, b,).
- c. Duhet të ruhen dokumente për shpërndarjen e çdo serie të një bari , me qëllim që të lehtësohet rikthimi i serisë së barit, nëse është e nevojshme. (shihni Kreun 9).
- ç. Duhet të përgatitën procedura me shkrim dhe dokumente shoqëruese të masave të marra ose konkluzioneve të arritura, sipas rastit, për:
 - i. validimin;
 - ii. montimin e pajisjeve dhe kalibrimin;
 - iii. mirëmbajtjen, pastrimin dhe higjenizimin;
 - iv. çështje personale, duke përfshirë trajnimin, veshjen, higjenën;
 - v. monitorimin mjedisor;
 - vi. kontrollin e pesticideve;
 - vii. ankesat;
 - viii. rikthimet;
 - ix. kthimet.
- d. Procedura të qarta operuese duhet të vihen në dispozicion për çështjet kryesore të fabrikimit dhe pajisjeve të kryerjes së analizave.
- dh. Duhet të mbahen “log books” (regjistër) për pajisjet (makineritë) kryesore ose kritike, dhe sipas rastit për të regjistruar, çdo operacion validimi, kalibrimi, mirëmbajtjeje, pastrimi ose riparimi, duke përfshirë datat dhe identitetin e njerëzve që kanë kryer këto operacione.
- e. “Log books” duhet të regjistrojnë gjithashtu në rend kronologjik përdorimin e pajisjeve kryesore ose kritike dhe zonat ku janë përpunuar produktet.

Kreu 6 Prodhimi

6.1 Të përgjithshme

Operacionet e prodhimit duhet të ndjekin saktë procedurat: ato duhet të jenë në pajtim me parimet PMF-së të barnave, me qëllim që të përftoheshin produkte të cilësisë së duhur dhe që janë në përputhje me autorizimet përkatëse Fabrikimit dhe Tregtimit. Për këtë arsye duhet që;

- a. prodhimi të kryhet dhe mbikqyret nga njerëz kompetentë.

- b. i gjithë trajtimi i materialeve dhe produkteve si për shembull marrja në dorëzim dhe magazinimi, marrja e mostrave, ruajtja, etiketimi, përgatitja, përpunimi, paketimi dhe shpërndarja duhet të bëhen në përputhje me procedurat ose udhëzimet me shkrim, dhe nëse është e nevojshme, të regjistrohen.
- c. Të gjitha materialet e ardhura duhet të verifikohen për të siguruar që dërgesa të jetë në përputhje me porosinë. Kontenierët duhet të pastrohen kur të jetë e nevojshme dhe të etiketohen me të dhënat e parashikuara.
- ç. Dëmtimi i kontenierëve dhe ndonjë problem tjetër që mund të cenojë rëndë cilësinë e lëndës dhe/ose materialit duhet të shqyrtohen, regjistrohen dhe raportohen në Departamentin e Kontrollit të Cilësisë.
- d. Materialet/lëndët e ardhura dhe barnat e gatshme për përdorim duhet të vendosen në karantinë menjëherë pas marrjes ose përpunimit (prodhimit) qoftë nga pikëpamja fizike ashtu dhe administrative, derisa ato të lejohen/lirohen për përdorim ose shpërndarje.
- dh. Produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara (bulk) të blera si të tilla duhet të trajtohen gjatë marrjes në dorëzim sikur të ishin lëndë të para.
- e. Fabrikuesi duhet t'i ruajë të gjitha materialet dhe produktet në kushte të përshtatshme dhe t'i vendosë në mënyrë të rregullt për të lejuar ndarjen e serive të mallit dhe rotacionin e stokut.
- ë. Verifikimet e rendimenteve dhe bashkërendimi i sasive, sipas rastit, duhet të kryhen për të garantuar që nuk ka mospërputhshmëri jashtë kufijve të pranueshëm.
- f. Operacionet për produkte të ndryshme duhet të mos kryhen njëkohësisht ose në mënyrë të njëpasnjëshme në të njëjtin ambient derisa të mos ketë rrezik përzierjeje ose kontaminimi të kryqëzuar.
- g. Në çdo fazë përpunimi, produktet dhe materialet duhet të mbrohen nga kontaminimi mikrobik dhe ndonjë kontaminim tjetër.
- gj. Gjatë punës me materiale dhe produkte të thata, duhet të merren masa specifike për të parandaluar formimin dhe shpërndarjen e pluhurit. Kjo aplikohet veçanërisht në trajtimin e materialeve tepër aktive ose që rrisin ndjeshmërinë (japin reaksione).
- h. Në çdo kohë gjatë përpunimit, të gjitha materialet, kontenierët e barnave të pa paketuara (bulk), elementët kryesorë të pajisjeve dhe sipas rastit, ndarjet (dhomat) e përdorura duhet të etiketohen ose identifikohen duke shfaqur një tregues që identifikon produktin ose materialin që po përpunohet, fuqinë e tyre (ku është e mundur) dhe numrin e serisë. Nëse është e mundur, ky tregues duhet të përmendë gjithashtu fazën e prodhimit.
- i. Etiketat e vendosura në kontenierë, pajisje ose ambiente duhet të jenë të qarta, jo me dy kuptime dhe në formatin e miratuar

nga kompania. Është e nevojshme që përveç fjalëve në formulimin e etiketave të përdoren edhe ngjyra për të treguar statusin (për shembull, të vendosura në karantinë, të pranuar, të kundërshtuara, të pastra)

- j. Duhet të kryhen verifikime për të garantuar që tubacionet dhe pjesë të tjera të pajisjeve të përdorura për transportimin e produkteve nga një zonë në tjetrën janë të lidhura në mënyrë korrekte.
- k. Çdo devijim nga udhëzimet ose procedurat duhet të shmanget sa më shumë që të jetë e mundur. Nëse ndodh një devijim, duhet të miratohet me shkrim nga një person kompetent me përfshirjen e Departamentit të Kontrollit të Cilësisë, sipas rastit.
- l. Hyrja në ambientet e prodhimit duhet të lejohet vetëm për personelin e autorizuar.
- ll. Normalisht, prodhimi i produkteve jomjekësore duhet të shmanget në zonat dhe me pajisjet e destinuara për prodhimin e barnave.

6.2 Parandalimi i kontaminimit të kryqëzuar në prodhim

- a. Duhet të shmanget kontaminimi i një lënde të parë ose i një produkti nga një lëndë ose produkt tjetër. Ky rrezik i kontaminimit të kryqëzuar aksidental rrjedh nga çlirimi i pakontrolluar i pluhurit, gazrave, avujve, sprucove ose organizmave nga materiale dhe produkte në proces, nga mbetjet e pajisjeve dhe nga veshjet e operatorëve. Shkalla e këtij rreziku varion me tipin e kontaminuesit dhe nga produkti që po kontaminohet. Midis kontaminuesve më të rrezikshëm janë materialet që rrisin së tepërmi ndjeshmërinë, preparatet biologjike që përmbajnë organizma të gjalla, disa hormone, citotoksikët dhe materiale të tjera tepër aktive. Produktet në të cilat ka të ngjarë që kontaminimi të jetë më i theksuar janë ato të administruara me injektim dhe që jepen me doza të mëdha dhe /ose për një kohë të gjatë.
- b. Kontaminimi i kryqëzuar duhet të shmanget me anë të masave të përshtatshme teknike ose organizative, për shembull:
 - i. Duke prodhuar në zona të ndara (kjo kërkohet për produkte si penicilinat, vaksinat me qeliza të gjalla, preparate bakteriale me qeliza të gjalla dhe disa materiale të tjera biologjike) ose në njëjtat ambiente kur ka punë me fushatë (duke i ndarë në kohë) e pasuar kjo nga pastrimi përkatës;
 - ii. pajisja me “air-locket” e përshtatshëm dhe filtruesit e ajrit;
 - iii. minimizimi i rrezikut të kontaminimit të shkaktuar nga riqarkullimi ose rihyrja e ajrit të patrajtuar ose të trajtuar jo në nivelin e duhur;
 - iv. mbajtja e veshjeve mbrojtëse brenda zonave ku përpunohen produktet me rrezik të veçantë kontaminimi të kryqëzuar;

- v. përdorimi i procedurave të pastrimit dhe dekontaminimit me efektivitet të provuar, pasi pastrimi joefektiv i pajisjeve është një burim i zakonshëm i përhapjes së kontaminimit të kryqëzuar;
 - vi. përdorimi i “sistemeve të mbyllura” të prodhimit;
 - vii. testimi për mbetje dhe përdorimi i etiketave në pajisje për të demonstruar statusin e pastrimit.
- c. Masat për të parandaluar kontaminimin e kryqëzuar dhe efektivitetin e tyre duhet të verifikohen periodikisht sipas procedurave të vendosura.

6.3 Validimi

- a. Studimet validimit duhet të zbatojnë PMF-në e barnave dhe të kryhen në përputhje me procedurat e përcaktuara. Rezultatet dhe konkluzionet duhet të regjistrohen.
- b. Kur miratohet ndonjë formulë fabrikimi ose metodë përgatitjeje e re, duhet të merren masa për të demonstruar përshtatshmërinë e tyre për prodhimin rutinë. Procesi i përcaktuar duke përdorur materialet dhe pajisjet e specifikuara duhet të tregojë se përfitohet një produkt në përputhje me cilësinë e kërkuar.
- c. Ndryshimet e konsiderueshme në procesin e fabrikimit, duke përfshirë çdo ndryshim në pajisje ose materiale që mund të çojnë cilësinë e produktit dhe/ose riprodhueshmërinë e procesit duhet t'i nënshtrohen validimit.
- ç. Proceset dhe procedurat duhet t'i nënshtrohen ri-validimit periodik kritik për të garantuar që ato të mbeten të afta për të arritur rezultatet e synuara.

6.4 Lëndët e para

- a. Blerja e lëndëve të para është një operacion i rëndësishëm që duhet të përfshijë stafin që ka njohuri të veçanta dhe të plota për furnizuesit.
- b. Lëndët e para duhet të blihen vetëm nga furnizues të aprovuar të përmendur në specifikimet përkatëse dhe, nëse është e mundur, drejtpërdrejt nga prodhuesi. Rekomandohet që specifikimet e vendosura nga fabrikuesi për lëndët e para të diskutohen me furnizuesit. Është e nevojshme që të gjitha aspektet e prodhimit dhe kontrollit të lëndës së parë në fjalë, duke përfshirë kërkesat e trajtimit, etiketimit dhe paketimit, si dhe ankesat dhe procedurat e refuzimit të diskutohen me fabrikuesit dhe furnizuesit.
- c. Kontenierët duhet të verifikohen në çdo dërgesë për mos cenueshmërinë e paketimit dhe vulës dhe për përputhjen midis dokumentacionit të dërgesës dhe etiketave të furnizuesit.
- ç. Nëse dërgesa e një materiali/lënde përbëhet nga seri të ndryshme, secila seri duhet të konsiderohet si e ndarë për marrjen e mostrave, analizën dhe lejimin/lirimin për fabrikim.
- d. Lëndët e para në zonën e ruajtjes duhet të etiketohen siç duhet

(shihni Kreun 6, pika 6.1, i). Etiketat duhet të kenë minimalisht informacionin e mëposhtëm:

- i. emrin e caktuar të produktit dhe referencën e kodit të brendshëm, sipas rastit;
- ii. një numër serie të dhënë në faturë;
- iii. statusin e përmbajtjes (për shembull në karantinë, në analizë, i lejuar/liruar për fabrikim, i refuzuar), sipas rastit;
- iv. kur është e nevojshme, një datë skadimi ose një datë pas të cilës ritestimi është i nevojshëm.

Gjatë përdorimit të sistemeve të ruajtjes tërësisht të kompjuterizuara, i gjithë informacioni i mësipërm nuk duhet të jetë domosdoshmërisht në një formë të lexueshme mbi etiketë.

- dh. Duhet të egzistojnë procedura ose masa të përshtatshme për të siguruar identitetin e përmbajtjes të secilit kontenier të lëndës së parë. Kontenierët me barna të pa paketuara (bulk) nga të cilët janë marrë mostrat, duhet të identifikohen (shihni Kreun 7, pika 7.4, c).
- e. Vetëm lëndët e para që janë lejuar/liruar nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë dhe që janë brenda afatit të përdorimit të tyre, duhet të përdoren.
- ë. Lëndët e para duhet të përgatiten/shpërndahen vetëm nga personat e caktuar, duke ndjekur një procedurë me shkrim, për të siguruar që materialet/lëndët e duhura janë peshuar ose matur saktë në kontenierë të pastër dhe të etiketuar siç duhet.
- f. Çdo material i përgatitur/shpërndarë si dhe pesha ose volumi i tij duhet të verifikohen në mënyrë të pavarur dhe kontrolli të regjistrohet.
- g. Materialet e përgatitura/shpërndara për çdo seri bari duhet të ruhen së bashku dhe të etiketohen qartë si të tilla.

6.5 Operacionet e përpunimit: produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara (bulk)

- a. Para fillimit të çdo operacioni përpunimi, duhet të merren masa për të garantuar që zona dhe pajisjet e punës të jenë të pastra dhe pa lëndë të para, produkte, mbetje produktesh ose dokumente që nuk kërkohen për operacionin aktual.
- b. Produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara duhet të ruhen në kushte të përshtatshme.
- c. Proceset kritike duhet të validohen (shihni “VALIDIMI” në këtë Kre).
- ç. Duhet të kryhet dhe regjistrohet çdo kontroll në proces dhe çdo kontroll mjedisor i nevojshëm.
- d. Çdo devijim i konsiderueshëm nga rendimenti i pritshëm duhet të regjistrohet dhe shqyrtohet.

6.5.1 Materialet Paketuese

- a. Blerjes, trajtimit dhe kontrollit të materialeve paketuese parësore dhe të stampuara i kushtohet vëmendje e ngjashme si në rastin e lëndëve të para.
- b. Vëmendje e veçantë duhet t'i kushtohet materialeve të stampuara. Ato duhet të ruhen në kushte mjaft të sigurta për të penguar hyrjen e pa autorizuar. Etiketat e ndara dhe materiale të tjera të lira (hapura) të stampuara duhet të ruhen dhe transportohen në kontenierë të ndarë e të mbyllur, në mënyrë që të shmangin përzierjet. Materialet paketuese duhet të vihen në dispozicion për përdorim vetëm nga personeli i autorizuar pas një procedure të miratuar dhe të regjistruar.
- c. Çdo dërgese ose serie të materialeve paketuese parësore ose të stampuara duhet t'i jepet një numër specifik reference ose markë identifikimi.
- ç. Materialet paketuese parësore ose të stampuara të vjetëruara ose të tëpërta duhet të shkatërrohen dhe ky asgjësim duhet të regjistrohet.

6.5.2 Operacionet e paketimit

- a. Në krijimin e një programi për operacionet e paketimit, duhet t'i kushtohet vëmendje e veçantë minimizimit të rrezikut të kontaminimit të kryqëzuar, përzierjeve ose zëvendësimeve. Produkte të ndryshme nuk duhet të paketohen afër njëri-tjetrit nëse nuk ka një ndarje fizike.
- b. Para fillimit të operacioneve të paketimit, duhet të merren masa për të garantuar që vendi i punës, linjat e paketimit, makineritë e stampimit dhe pajisje e tjera të jenë të pastra dhe pa produkte, materiale ose dokumente të përdorura më parë, nëse këto nuk kërkohen për operacionin aktual. Procedura e pastrimit të linjës duhet të kryhet sipas një liste-verifikimi (check-list) të përshtatshme.
- c. Emri dhe numri i serisë së produktit që po trajtohet duhet të shfaqet në çdo stacion ose linjë paketime.
- ç. Të gjitha produktet dhe materialet e paketimit që do të përdoren, duhet të verifikohen pas dërgesës në departamentin e paketimit për sasinë, identitetin dhe pajtueshmërinë me Udhëzimet e Paketimit.
- d. Kontenierët për mbushje duhet të jenë të pastër para mbushjes. Duhet t'i kushtohet vëmendje shmangies dhe heqjes së ndotësve si për shembull copëzave të xhamit dhe metalit.
- dh. Normalisht, mbushja dhe vulosja duhet të pasohen sa më shpejt që të jetë e mundur nga etiketimi. Nëse nuk ndodh kjo, duhet të zbatohen procedura të përshtatshme për të garantuar që nuk do ketë përzierje ose keq etiketim.
- e. Për të kryer siç duhet operacionin e stampimit (për shembull numrat e serive, datat e skadencës) që bëhet veçmas ose gjatë

paketimit ai duhet të verifikohet dhe regjistrohet. Stampimit me dorë duhet t'i kushtohet vëmendje, ai duhet të ri-verifikohet në intervale të rregullta.

- ë. Gjatë përdorimit të etiketave të ndara dhe gjatë kryerjes së mbi-shtypshkrimeve jashtë-linje duhet të bëhet kujdes i veçantë. Normalisht, për të ndihmuar në shmangien e përzierjeve, etiketat rulon janë më të preferueshme nga etiketat e ndara
- f. Duhet të kryhen verifikime për të garantuar që lexuesit elektronikë të kodeve, numëruesit e etiketave ose aparate të ngjashme operojnë siç duhet.
- g. Informacioni i shtypshkruar dhe i stampuar mbi materialet paketuuese duhet të jetë i dallueshëm dhe rezistent ndaj zbehjes ose fshirjes.
- gj. Kontrolli në proces (on-line) i produktit gjatë paketimit duhet të përfshijë minimalisht verifikimin e sa më poshtë:
 - i. pamjen e përgjithshme të paketave;
 - ii. nëse paketat janë të plota;
 - iii. nëse janë përdorur produktet dhe materialet e duhura të paketimit;
 - iv. nëse mbistampimi është i saktë;
 - v. funksionimi i duhur i monitorëve të linjës.

Mostrat që hiqen nga linja e paketimit nuk duhet të kthehen (rivendosen).

- h. Produktet që janë përfshirë në një ngjarje të pazakontë duhet të rifuten në proces vetëm pas inspektimit të veçantë, shqyrtimit dhe miratimit nga personeli i autorizuar. Dokumente të hollësishme duhet të ruhen për këtë operacion.
- i. Çdo mospërputhje e dukshme ose e pazakontë e vërejtur gjatë bashkërendimit të sasisë së barnave të pa paketuara (bulk) dhe materialeve paketuuese të stampuara dhe numrit të njërive të prodhuara duhet të shqyrtohet dhe shpjegohet kënaqshëm para lejimit/lirimit të tyre.
- j. Pas përfundimit të një operacioni paketime, çdo material paketimes me kod-serie i cili nuk është përdorur duhet të shkatërrohet dhe ky shkatërrim të regjistrohet. Duhet të ndiqet një procedurë e dokumentuar nëse materialet e stampuara të pakoduara kthehen në stok.

6.5.3 Barnat e gatshme për përdorim

- a. Barnat e gatshme për përdorim duhet të ruhen në karantinë sipas kushteve të vendosura nga Fabrikuesi deri në lejimin/lirimin e tyre përfundimtar.
- b. Vlerësimi i barnave të gatshme për përdorim dhe i dokumentacionit përkatës që nevojitet para lejimit/lirimit të barit për shitje përshkruhen në Kreun 7 (Kontrolli i Cilësisë).

- c. Barnat e gatshme për përdorim pas lejimit/lirimit për shitje duhet të ruhen si stok i përdorshëm sipas kushteve të vendosura nga Fabrikuesi.

6.5.4 Materialet/lëndët e refuzuara, të ripërdorura dhe të rikthyera

- a. Materialet dhe produktet e refuzuara (skarco) duhet të shënohen qartë si të tilla dhe të ruhen veçmas në zona të kufizuara. Ato duhet ose t'i kthehen furnizuesve, ose sipas rastit, të ripërpunohen ose shkatërrohen. Cilado masë që merret, duhet të miratohet dhe regjistrohet nga personeli i autorizuar.
- b. Ripërpunimi i produkteve të refuzuara duhet të bëhet në raste të veçanta. Ai lejohet vetëm nëse cilësia e produktit përfundimtar nuk cënohet, nëse specifikimet përmbushen dhe nëse bëhet në përputhje me procedurën e përcaktuar dhe të autorizuar pas vlerësimit të rreziqeve të përfshira. Duhet të mbahen dokumente për ripërpunimin e tyre.
- c. Ripërdorimi i të gjitha ose ndonjë pjese të serive të mëparshme të cilat përputhen me cilësinë e kërkuar, duke i përfshirë në një seri të të njëjtit produkt në një fazë të përcaktuar të fabrikimit duhet të autorizohet paraprakisht. Ky ripërdorim duhet të kryhet në përputhje me një procedurë të përcaktuar pas vlerësimit të rreziqeve të përfshira, duke përfshirë çdo ndikim të mundshëm në afatin e përdorimit. Ripërdorimi duhet të dokumentohet.
- ç. Nevoja për analiza shtesë të ndonjë bari të gatshëm për përdorim që është ripërdorur ose në të cilën është përfshirë një produkt i ripunuar, duhet të merret në konsideratë nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë.
- d. Produktet e kthyera nga tregu, të cilat janë larguar nga kontrolli (mbikqyrja) i fabrikuesit duhet të shkatërrohen, ndërsa në rastet kur cilësia e tyre është pa asnjë dyshim e pranueshme, ato mund të merren në konsideratë për rishitje, rietiketim ose ripërdorim në një seri të mëtejshme vetëm pasi të jenë vlerësuar në mënyrë kritike nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë, në përputhje me një procedurë me shkrim. Natyra e produktit , çdo kusht i veçantë ruajtje që ky produkt kërkon, kushtet dhe historia e tij dhe koha e kaluar që kur ai është nxjerrë, pra të gjithë këta faktorë duhet të merren në konsideratë në këtë vlerësim. Kur lind ndonjë dyshim mbi cilësinë e produktit, ai nuk duhet të konsiderohet i përshtatshëm për rinxjerrje ose ripërdorim, megjithëse mund të jetë i mundur ripërpunimi bazë kimik për rimarrjen e përbërësit aktiv. Çdo veprim i marrë duhet të dokumentohet në mënyrën e duhur.

Kreu 7

Kontrolli i Cilësisë

7.1 Kërkesat për kontrollin e cilësisë

Kontrolli i Cilësisë ka të bëjë me marrjen e mostrave, specifikimet, analizën, si edhe me organizimin dhe dokumentimin duke garantuar se janë realizuar analizat e nevojshme, se materialet/lëndët nuk janë lejuar/liruar për t'u përdorur, as produktet nuk janë lejuar/liruar për shitje ose furnizim, deri në momentin kur cilësia e tyre të gjykohej e pranueshme. Kontrolli i Cilësisë nuk kufizohet vetëm në veprimet laboratorike por duhet të përfshijë të gjitha vendimet të cilat mund të lidhen me cilësinë e produktit. Kontrolli i cilësisë duhet të sigurojë që:

- a. Çdo mbajtës i një autorizimi fabrikimi duhet të ketë një Departament të Kontrollit të Cilësisë. Ky Departament duhet të jetë i pavarur nga departamentet e tjera dhe nën autoritetin e një personi me kualifikimet dhe përvojën e duhur i cili ka në dispozicion një ose disa laboratorë të kontrollit.
- b. Detyrat kryesore të përgjegjësit të Kontrollit të Cilësisë janë përmbledhur në Kreun 3. Departamenti i Kontrollit të Cilësisë në tërësi do të ketë gjithashtu detyra të tjera si të vendosë, validojë dhe implementojë të gjitha procedurat e kontrollit të cilësisë, ruajtjen e mostrave referencë të lëndëve dhe produkteve, garantimin e etiketimit të saktë të kontenierëve të lëndëve dhe produkteve, garantimin e monitorimit të qëndrueshmërisë të produkteve, pjesëmarrjen në shqyrtimin e ankesave që lidhen me cilësinë e produktit, etj. Të gjitha këto veprime duhet të realizohen sipas procedurave me shkrim dhe, kur është e nevojshme, të regjistrohen.
- c. Vlerësimi i barit të gatshëm për përdorim duhet të përmbajë të gjithë faktorët e përshtatshëm, përfshirë kushtet e prodhimit, rezultatet e analizave në proces, një rishikim të dokumentacionit të prodhimit të serisë (përfshirë paketimin), pajtueshmërinë me Specifikimet e barit të gatshëm për përdorim dhe kontrollin e fundit të paketimit të përfunduar.
- ç. Personeli i Kontrollit të Cilësisë duhet të ketë të drejtë për të hyrë në ambientet e prodhimit për marrjen e mostrave dhe shqyrtimet sipas nevojës.

7.2 Praktika e Mirë e Laboratorit të Kontrollit të Cilësisë

- a. Ambientet dhe pajisjet e laboratorit të kontrollit duhet të përmbushin kërkesat e përgjithshme dhe të veçanta të fushave të Kontrollit të Cilësisë të dhëna në Kreun 4.
- b. Personeli, ambientet dhe pajisjet në labore duhet t'i përshtaten detyrave të ngarkuara sipas natyrës dhe shkallës së operacioneve fabrikuese. Përdorimi i laboratorëve të jashtëm konform parimeve

të detajuar në Kreun 8, Analizave të Kontraktuara, mund të pranohen për arsye të veçanta, por një veprim i tillë duhet të deklarohet në dokumentet e Kontrollit të Cilësisë.

7.3 Dokumentacioni

- a. Dokumentacioni i laboratorit duhet të ndjekë parimet e dhëna në Kreun 5. Një pjesë e rëndësishme e këtij dokumentacioni trajton Kontrollin e Cilësisë dhe detajet e mëposhtme duhet të jenë menjëherë të disponueshme në Departamentin e Kontrollit të Cilësisë:
 - i. specifikimet;
 - ii. procedurat e marrjes së mostrave;
 - iii. procedurat e analizës dhe dokumentet (përfshirë tabelat analitike të punës dhe/ose librat e të dhënave laboratorike);
 - iv. raportet analitike dhe/ose certifikatat;
 - v. të dhëna mbi monitorimin mjedisor, kur kërkohen;
 - vi. dokumentet e validimeve të metodave të analizimit, kur është e aplikueshme;
 - vii. procedurat dhe dokumentet e kalibrimit të instrumentave dhe mirëmbajtjes së pajisjeve.
- b. Çdo dokumentacion i Kontrollit të Cilësisë që ka lidhje me një dokument serie duhet të ruhet për një vit mbas datës së skadencës së serisë dhe të paktën 5 vjet pas certifikimit të fundit nga Personi i Kualifikuar kur ka lidhje me regjistrin e plotësuar prej tij. (shiko gjithashtu Kreun 5 Dokumentacioni, pika 5.7.4, ii)
- c. Për disa kategori të dhënash (psh. rezultatet e analizave analitike, rendimentin, kontrollet mjedisore) rekomandohet që dokumentet të ruhen në një mënyrë e cila të lejon vlerësimin e tendencës.
- ç. Në plotësim të informacionit i cili është pjesë e dokumenteve të prodhimit të serisë, duhet të ruhen dhe të jenë menjëherë të disponueshme dokumente të tjera origjinale si librat e të dhënave dhe/ose dokumentet e laboratorit.

7.4 Marrja e mostrave

- a. Marrja e mostrave duhet të bëhet në përputhje me procedurat e miratuara me shkrim të cilat përshkruajnë:
 - i. metodën e marrjes së mostrave/kampionëve;
 - ii. pajisjet që do të përdoren;
 - iii. sasia e mostrës që duhet të merret;
 - iv. udhëzimet për çdo nën-ndarje të kërkuar të mostrës;
 - v. llojin dhe gjëndjen e enës që do të përdoret për marrjen e mostrës;
 - vi. identifikimin e mostrave të marra;

- vii. çdo masë paraprake për t'u patur parasysh, veçanërisht për sa i përket marrjes së mostrave nga përgatitjet sterile ose materialet/lëndët e dëmshme;
 - viii. kushtet e ruajtjes;
 - ix. udhëzimet për pastrimin dhe ruajtjen e pajisjeve të marrjes së mostrave.
- b. Mostrat referencë duhet të përfaqësojnë materialet/lëndët ose produktet e serisë nga e cila janë marrë. Mostra të tjera mund të merren gjithashtu për të monitoruar pjesën më kritike të një procesi (psh. fillimin ose fundin e procesit).
 - c. Kontenierët (enët) e marrjes së mostrave duhet të kenë një etiketë e cila tregon përmbajtjet, me numrin e serisë, datën e marrjes së mostrës dhe kontenierët (enët) nga të cilët janë marrë mostrat.
 - ç. Udhëzime të mëtejshme mbi mostrat reference dhe ruajtjen e tyre mund të paraqiten me anë të një Shtojce.

7.5 Kryerja e analizave

- a. Metodatat analitike duhet të validohen. Të gjitha operacionet e analizës të përshkruara në autorizimin e tregtimit duhet realizohen sipas metodave të miratuara.
- b. Rezultatet e përfituara duhet të regjistrohen dhe verifikohen për të garantuar përputhshmërinë me njëra-tjetrën. Çdo përlogaritje duhet të egzaminohet në mënyrë kritike.
- c. Analizat e realizuara duhet të regjistrohen dhe dokumentet duhet të përfshijnë të paktën të dhënat e mëposhtme:
 - i. emrin e materialit/lëndës ose produktit dhe, kur është e aplikueshme, forme dozën;
 - ii. numrin e serisë dhe, kur nevojitet, fabrikuesin dhe/ose furnizuesin;
 - iii. referencat e specifikimeve përkatëse dhe procedurat e kryerjes së analizës;
 - iv. rezultatet e analizës, përfshirë vëzhgimet dhe përlogaritjet, dhe referencën për çdo çertifikatë analize;
 - v. datat e analizave;
 - vi. inicialet e personave të cilët realizuan analizën;
 - vii. inicialet e personave të cilët verifikuan analizën dhe përlogaritjet, kur nevojitet;
 - viii. një deklaram i qartë i lejimit/lirimit apo refuzimit (ose çdo statusi tjetër të vendimit) dhe datën e nënshkrimit të personit të caktuar përgjegjës.
- ç. Të gjitha kontrollet në proces, duke përfshirë ato të realizuara në mjediset e prodhimit nga ana e personelit prodhues, duhet të realizohen në përputhje me metodat e aprovuara nga ana e Kontrollit të Cilësisë dhe rezultatet të regjistrohen.

- d. Vëmendje e veçantë duhet t'i kushtohet cilësisë së reagentëve laboratorikë, pajisjeve volumetrike prej qelqi dhe solucioneve të standarteve reference dhe terreneve mikrobike (culture media). Ato duhet të përgatiten sipas procedurave të hartuara me shkrim.
- dh. Reagentëve laboratorikë të menduar për një përdorim të gjatë duhet t'ju bashkëngjitet data e përgatitjes dhe nënshkrimi i personit i cili realizoi përgatitjen. Data e skadencës e reagentëve të paqëndrueshëm dhe terreneve mikrobike (culture media) duhet të përcaktohet në etiketë së bashku me kushtet specifike të ruajtjes. Për më tepër, për solucionet volumetrike, duhet të tregohet data e fundit e standartizimit dhe faktori i fundit aktual.
- e. Kur nevojitet, duhet të tregohet në anën e jashtme të kontenierit (enës) data e marrjes të secilës lëndë të përdorur për kryerje analizash (psh. reagentët dhe standart[et referencë]). Udhëzimet e përdorimit dhe ruajtjes duhet të ndiqen. Në raste të caktuara, mund të jetë e nevojshme realizimi i një analize identifikimi dhe/ose analiza të tjera të reagentëve në momentin e pranimit ose para përdorimit.
- ë. Kafshët e përdorura për qëllime analizash, produkte ose lëndë të tyre, sipas nevojës, duhet të vendosen në karantinë para angazhimit të tyre. Ato duhet të mirëmbahen dhe kontrollohen në një mënyrë që garanton përshtatshmërinë e tyre lidhur me qëllimin e përdorimit. Ato duhet të identifikohen dhe duhet të mbahen dokumentet e duhura ku tregohet historiku i angazhimit të tyre.

7.6 Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë

Mbas nxjerrjes në treg, qëndrueshmëria e barit duhet të monitorohet sipas një programi të vazhdueshëm e të përshtatshëm i cili do të bëjë të mundur nxjerrjen në pah të çdo problemi që lidhet me qëndrueshmërinë e barit (psh. ndryshimet në nivelet e papastërtisë ose profilit të disolucionit) e lidhur me formulimin në paketimin e tregtuar.

- a. Qëllimi i programit të studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë është monitorimi i produktit gjatë afatit të përdorimit të tij dhe të përcaktojë që produkti mbetet dhe pritet të mbetet brenda specifikimeve nëse kushtet e ruajtjes janë ato të parashikuara në etiketë.
- b. Kjo aplikohet kryesisht për barin në paketimin që ai është shitur, por vëmendja duhet t'i kushtohet përfshirjes në program të barit të pa paketuar (bulk). Për shembull kur bari i pa paketuar (bulk) ruhet për një periudhë të gjatë kohore para se të paketohej dhe/ose transportohet nga ambientet e prodhimit drejt ambienteve të paketimit, impakti mbi qëndrueshmërinë e produktit të paketuar duhet të vlerësohet dhe analizohet sipas kushteve të mjedisit. Për më tepër, vëmendje duhet t'i kushtohet produkteve të ndërmjetme të cilat ruhen dhe përdoren gjatë periudhave të tejzgjatura kohore. Studimet mbi qëndrueshmërinë e produktit të

riformuluar realizohen gjatë zhvillimit të tij dhe nevojiten të monitorohen mbi baza të vazhdueshme. Megjithatë, kur është e rëndësishme, stabiliteti i qëndrueshmërisë së produktit të riformuluar mundet gjithashtu të monitorohet.

- ç. Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të përshkruhet në një protokoll me shkrim sipas rregullave të përgjithshme të Kreut 5 dhe rezultatet të formalizohen si një raport. Pajisjet e përdorura për studimin e vazhdueshëm të qëndrueshmërisë (ndër të tjera dhomat e testimit të qëndrueshmërisë/inkubatorët) duhet të kualifikohen dhe mirëmbahen sipas rregullave të përgjithshme të Kreut 4, dhe nëse është e nevojshme kjo mund të zgjerohet nëpërmjet një shtojce.
- d. Protokoli për një program të studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të shtrihet deri në fund të afatit të përdorimit dhe duhet të përfshijë, por jo vetëm të kufizohet, parametrat e mëposhtëm:
 - i. numrin e seri-së/ve sipas fuqisë dhe madhësive të ndryshme të tyre, nëse është e aplikueshme;
 - ii. metodat përkatëse të analizave fizike, kimike, mikrobiologjike dhe biologjike;
 - iii. kriteret e pranimit;
 - iv. referencat e metodave të analizave;
 - v. përshkrimin e sistem-it/eve të mbylljes së kontenierëve;
 - vi. intervalet e analizave (afatet kohore);
 - vii. përshkrimin e kushteve të ruajtjes (duhet të përdoren kushtet e standartizuara ICH për analizën afatgjatë, konform etiketimit të produktit);
 - viii. parametra të tjerë të aplikueshëm specifikë për barin;
- dh. Protokoli për programin e studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë mund të jetë ndryshe nga ai i studimit fillestar afatgjatë të qëndrueshmërisë të paraqitur në dosjen e autorizimit të tregtimit me kusht që një gjë e tillë të justifikohet dhe dokumentohet në protokoll (për shembull frekuenca e analizave ose kur përditësohet sipas rekomandimeve të ICH).
- e. Numri i serive dhe frekuenca e analizave duhet të sigurojë një sasi të mjaftueshme të dhënash për të lejuar analizimin e tendencës. Përveçse kur justifikohet ndryshe, të paktën një seri për secilin vit të produktit të fabrikuar në çdo dozë (fuqi) dhe çdo lloj paketimi parësor, nëse është e rëndësishme, duhet të përfshihet në studimin e qëndrueshmërisë (përveçse nëse nuk është prodhuar asgjë gjatë vitit në fjalë). Kur monitorimi i vazhdueshëm i qëndrueshmërisë kërkon analizë duke përdorur kafshë dhe kur nuk egziston një alternative e duhur apo nuk janë në dispozicion teknika të validuara, intervali i analizave mund të marrë parasysh balancën përfitim/risk. Parimi i modeleve të ndarjes (bracketing) dhe formave (matrixing) mund të aplikohet nëse justifikohet në mënyrë shkencore në protokoll.

- ë. Në situata të caktuara, seri shtesë duhet të përfshihen në studimin e vazhdueshëm të qëndrueshmërisë. Për shembull, një studim i vazhdueshëm i qëndrueshmërisë duhet të realizohet mbas çdo ndryshimi apo devijimi të rëndësishëm nga procesi apo paketimi. Çdo ripunim, ripërpunim apo ripërdorim duhet gjithashtu të merret në shqyrtim për t'u përfshirë.
- f. Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmërisë duhet t'ju vihen në dispozicion personelit kryesor dhe, në veçanti, Person-it/ave të Kualifikuar. Kur studimet vazhdueshme të qëndrueshmërisë realizohen në një filial tjetër nga filiali i fabrikimit të barit të pa paketuar (bulk) ose barit të gatshëm për përdorim, duhet të egzistojë një marrëveshje me shkrim ndërmjet palëve të interesuara. Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmërisë duhet të jenë të disponueshme në filialin e fabrikimit për t'u rishikuar nga ana e autoritetit kompetent.
- g. Tendencat jo tipike duhet të shqyrtohen, në bazë të specifikimit apo rëndësisë. Çdo rezultat i konfirmuar i bazuar në specifikimin apo çdo tendencë negative serioze duhet të raportohet pranë autoriteteve kompetente përkatëse. Impakti i mundshëm mbi seritë në treg duhet të shqyrtohet sipas Kreut 9 të PMF-së të barnave dhe në konsultim me autoritetet kompetente përkatëse.
- gj. Një përmbledhje e të gjitha të dhënave të grumbulluara, përfshirë çdo konkluzion të përkohshëm mbi programin, duhet të jetë me shkrim dhe të ruhet. Përmbledhja në fjalë duhet t'i nënshtrohet rishikimit periodik.

Kreu 8

Kontrata për fabrikim dhe analiza

Ky kre shqyrton përgjegjësitë e fabrikuesit kundrejt Autoriteteve Kompetente lidhur me Autorizimin e Fabrikimit dhe Autorizimin e Tregtimit të lëshuar.

8.1 Të përgjithshme

Kontrata për fabrikim dhe analiza duhet të përcaktohet në mënyrë korrekte, që të shmangen keq kuptimet të cilat mund të rezultojnë në një produkt ose një punë jo cilësore. Duhet të ketë një kontratë me shkrim midis Dhënësit të Kontratës dhe Pranuesit të Kontratës, e cila në mënyrë të qartë përcakton detyrimet e secilës palë. Kontrata duhet të paraqesë qartë mënyrën nëpërmjet së cilës Personi i Kualifikuar ushtron përgjegjësinë e tij të plotë në lejimin/lirimin e çdo numri serie të barit (produktit) për efekt shitjeje.

Të gjitha marrëveshjet në lidhje me kontratën për fabrikim dhe analiza, përfshirë këtu dhe ndonjë ndryshim të propozuar për marrëveshjen teknike apo të tjera, duhet të jenë në përputhje me autorizimin e tregtimit për produktin në fjalë.

8.2 Dhënësi i kontratës

Fabrikuesi vendas që është Mbajtës i një Autorizimi Tregtimi për një bar mund të bëhet dhënës kontrate për atë bar, por vetëm tek fabrikues që në Shqipëri janë Mbajtës të Autorizimit të Tregtimit të të njëjtit bar (princip aktiv), ky i fundit duhet të ketë qarkulluar me parë në tregun Shqiptar.

- a. Dhënësi i Kontratës është përgjegjës për vlerësim e kompetencës të pranuesit të kontratës me qëllim kryerjen e sukseshme të punës së kërkuar dhe për sigurimin nëpërmjet saj, që do të zbatohen parimet dhe udhëzimet e PMF-së të barnave ashtu siç janë parashikuar në këtë udhëzues.
- b. Dhënësi i Kontratës duhet të pajisë Pranuesin e Kontratës me të gjithë informacionin e nevojshëm për kryerjen në mënyrë korrekte të operacioneve të kontraktuara, në përputhje me Autorizimin e Tregtimit apo ndonjë kërkesë tjetër ligjore. Dhënësi i Kontratës duhet të sigurojë që Pranuesi i Kontratës është tërësisht i informuar për çdo problem me produktin/barin ose me punën e cila mund të paraqesë ndonjë rrezik për ambjentet e tij, pajisjet, personelin, materialet ose produktet e tjera.
- c. Dhënësi i Kontratës duhet të sigurohet që të gjitha produktet e përpunuara dhe materialet e dorëzuara (furnizuara) atij nëpërmjet Pranuesit të Kontratës, janë në përputhje me specifikimet e tyre dhe që produktet janë lejuar/liruar nga një Person i Kualifikuar.

8.3 Pranuesi i Kontratës

Pranuesi i Kontratës duhet të ketë në zotërim ambientet dhe pajisjet e duhura, njohuri dhe eksperiencë, personel kompetent për kryerjen në mënyrë të sukseshme të punës së përcaktuar nga Dhënësi i Kontratës.

Kontrata për fabrikim mund të ndërmerret vetëm nga një fabrikues, i cili është mbajtës i një autorizimi fabrikimi.

Fabrikuesi vendas mund të bëhet pranues kontrate për një bar, por vetëm nga fabrikues që në Shqipëri janë Mbajtës të Autorizimit të Tregtimit të të njëjtit bar (princip aktiv), ky i fundit të ketë qarkulluar më parë në tregun Shqiptar. Kushtet e mësipërme nuk aplikohen për barnat e destinuara vetëm për eksport.

- a. Pranuesi i Kontratës duhet të sigurojë që të gjitha produktet apo materialet e dorëzuara (furnizuara) atij janë të përshtatshme për qëllimin e synuar.
- b. Pranuesi i Kontratës nuk do të kalojë drejt një pale të tretë ndonjë punë të besuar atij sipas kontratës, pa vlerësimin paraprak të Dhënësit të Kontratës dhe aprovimit të marrëveshjeve. Marrëveshjet e bëra midis Pranuesit të Kontratës dhe çdo pale të tretë duhet të sigurojnë që fabrikimi dhe informacioni analitik

është bërë i mundur në të njëjtën mënyrë sikurse midis Dhënësit dhe Pranuesit fillestar të Kontratës.

- ç. Pranuesi i Kontratës duhet të shmanget nga çdo lloj aktiviteti i cili mund të ndikojë negativisht në cilësinë e produktit të fabrikuar dhe/ose të analizuar për Dhënësin e Kontratës.

8.4 Kontrata

- a. Një kontratë duhet të hartohet midis Dhënësit të Kontratës dhe Pranuesit të Kontratës, e cila specifikon përgjegjësitë respektive të tyre lidhur me fabrikimin dhe kontrollin e produktit. Aspektet teknike të kontratës duhet të përcaktohen nga persona kompetentë, zotërues të mirë të teknologjisë farmaceutike, analizave dhe PMF-së të barnave. Të gjitha marrëveshjet për fabrikimin dhe analizat duhet të jenë në përputhje me Autorizimin e Tregtimit, rënë dakort midis dy palëve.
- b. Kontrata duhet të specifikojë mënyrën sesi Personi i Kualifikuar lejon/liron serinë për shitjeje, siguron që çdo seri ka qenë e fabrikuar dhe verifikuar për përputhjen me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit.
- c. Kontrata duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë se kush është përgjegjes për blerjen e materialeve, analizën dhe lejimin/lirimin e materialeve/lëndëve, ndërmarrjen e kontrolleve mbi prodhimin dhe cilësinë, duke përfshirë kontrollet në proces dhe se kush ka përgjegjësinë mbi marrjen e mostrave dhe analizat. Në rastin e kontraktimit të analizave, kontrata duhet të deklarojë nëse Pranuesi i Kontratës duhet të marrë apo jo mostra në ambientet e fabrikuesit.
- ç. Dokumentet mbi fabrikimin, analizën dhe shpërndarjen si dhe mostrat referencë duhet të mbahen ose të jenë të disponueshme te Dhënësi i Kontratës. Në rast ankesash ose një defekti të dyshuar çdo dokument që ka lidhje me vlerësimin e cilësisë së një produkti duhet të jetë i disponueshëm dhe i specifikuar në procedurat e defekt/tërheqjes të Dhënësit të Kontratës.
- d. Kontrata duhet të lejojë Dhënësin e Kontratës për të vizituar pajisjet e Pranuesit të Kontratës.
- dh. Në rast kontraktimi të analizave, Pranuesi i Kontratës duhet të nënkuptojë që ai është subjekt inspektimi nga autoritetet kompetente.

Kreu 9

Ankesat dhe Tërheqja e Produktit

9.1 Ankesat

Me qëllim parandalimin e të gjitha pasigurive, duhet të egzistojë një sistem për tërheqjen nga tregu të produkteve të njohura ose të dyshuara si defekte, nëse është e nevojshme kjo duhet bërë menjëherë dhe në mënyrë efektive. Nëse është marrë ndonjë opinion që produkti/bari është i dëmshëm në kushte normale përdorimi, ose që ai ka mungesë efikasiteti terapeutik, ose që balanca përfitim-dëm nuk është pozitive në kushte normale përdorimi ose që përmbajtja sasiore dhe cilësore nuk është si ajo e deklaruar, autoritetet kompetente mund të anullojnë ose ndryshojnë një autorizim tregtimi. Kjo mund të bëhet edhe kur është nxjerrë përfundimi që nuk janë rritur rrezultatet terapeutike prej barit, sepse efikasiteti terapeutik është i pamjaftueshëm.

Furnizimi me barna është i ndaluar dhe ato tërhiqen nga tregu, nëse është marrë opinionin që:

- a. bari është i dëmshëm në kushte normale përdorimi;
- b. ka mungesë të efikasitetit terapeutik;
- c. balanca përfitim-dëm nuk është e leverdishme sipas kushteve të autorizuarra për përdorimin e barit;
- ç. përmbajtja sasiore dhe cilësore nuk është si ajo e deklaruar;
- d. kontrollet mbi barnat dhe/ose mbi përbërësit dhe kontrollet në një fazë të ndërmjetme të procesit të fabrikimit nuk janë kryer ose nëse disa kërkesa ose detyrime të tjera në lidhje me dhënien e autorizimit të fabrikimit nuk janë përmbushur.

E njëjta gjë zbatohet edhe në rastin e barnave për përdorim veterinar.

Autoritetet kompetente duhet të japin arsyen ku bazohen kur ndërmarrin veprime për tërheqjen ose ndalimin e furnizimit dhe për anulimin ose ndryshim e autorizimit të tregtimit.

Për sa më sipër:

- a. Duhet të përcaktohet një person përgjegjës së bashku me personelin e mjaftueshëm mbështetës për trajtimin e ankesave dhe për të vendosur mbi masat që do të ndërmerren. Në rast se ky person nuk është Person i Kualifikuar, të dytët/personat mbështetës duhet të bëhen me dije për çdo ankesë, shqyrtim apo tërheqje.
- b. Duhet të egzistojnë procedura me shkrim të cilat përshkruajnë veprimin që do të ndërmerret përfshirë nevojën për të marrë në konsideratë një tërheqje në rastin e një ankese që lidhet me një defekt të mundshëm të produktit.

- c. Çdo ankesë që lidhet me defektet e një produkti duhet të regjistrohet me të gjitha detajet dhe të shqyrtohet plotësisht. Normalisht personi përgjegjës për Kontrollin e Cilësisë duhet të përfshihet në studimin e problemeve të tilla.
- ç. Nëse zbulohet një defekt i produktit/barit apo dyshohet në një seri, duhet të merret në konsideratë verifikimi i serive të tjera për të përcaktuar nëse ato janë gjithashtu të ndikuara. Në veçanti, seritë e tjera të cilat mund të përmbajnë seri defekte të ripunuara, duhet të shqyrtohen.
- d. Të gjitha vendimet dhe masat e ndërmarra si pasojë e një ankese duhet të regjistrohen dhe paraqiten në dokumentet e serisë korresponduese.
- dh. Dokumentet e ankesave duhet të rishikohen rregullisht për çdo problem specifik apo të përsëritur të cilat kërkojnë vëmendje dhe mundësisht tërheqjen e produkteve të hedhura në treg.
- e. Vëmendje e veçantë duhet të kushtohet për të përcaktuar nëse një ankesë është shkaktuar nga ndonjë falsifikim.
- ë. Autoritetet kompetente duhet të informohen nëse një fabrikues po shqyrton marrjen e një veprimi mbas fabrikimit defektoz të mundshëm, përkeqësimit të produktit, zbulimit të falsifikimit apo çdo problemi tjetër serioz të cilësisë së një produkti/bari.

9.2 Tërheqjet

- a. Një person duhet të përcaktohet si përgjegjës për zbatimin dhe kordinimin e tërheqjeve dhe duhet të mbështetet me personelin e nevojshëm për të trajtuar të gjitha aspektet e tërheqjeve sipas nivelit të dëhur të emergjencës (prioritetit). Ky person përgjegjës normalisht duhet të jetë i pavarur nga sektorët e shitjeve dhe marketingut. Në rast se ky person nuk është Person i Kualifikuar, të dytët/personat mbështetës duhet të bëhen me dije për çdo veprimtari tërheqëse.
- b. Duhet të krijohen procedura me shkrim, të cilat verifikohen dhe përditësohen rregullisht kur nevojitet, me qëllim organizimin e çdo aktiviteti tërheqje.
- c. Veprimet tërheqëse duhet të jenë në gjendje të nisnin menjëherë dhe në çdo kohë.
- ç. Të gjitha Autoritetet Kompetente (Autoritetet rregullatore të barnave) të të gjitha vendeve në të cilat produktet mund të jenë shpërndarë duhet të informohen menjëherë nëse produktet mendohet të tërhiqen sepse janë apo dyshohen si produkte defekte.
- d. Dokumentet e shpërndarjes duhet t'ju vihen në dispozicion menjëherë person-it/ave përgjegjës për tërheqjet dhe duhet të përmbajnë informacion të mjaftueshëm mbi grosistët/ distributorët dhe blerësit që furnizohen drejtë për së drejti (adresat, numrat e telefonit dhe/ose faksit gjatë dhe jashtë orarit të punës, seritë dhe sasi të dorëzuara), përfshirë të dhëna mbi produktet e eksportuara dhe mostrave mjekësore.

- dh. Produktet/barnat e tërhequra duhet të identifikohen dhe ruhen veçmas në një ambient të sigurtë në pritje të një vendimi mbi fatin/destinacionin e tyre.
- e. Zhvillimi i procesit të tërheqjes duhet të regjistrohet dhe lëshohet një raport përfundimtar, duke përfshirë një bashkërendim ndërmjet sasive të shpërndara dhe atyre të tërhequra.
- ë. Efikasiteti i masave të tërheqjeve duhet të vlerësohet rregullisht.

Kreu 10

Vetë inspektimi

10.1 Qëllimi

Vetë inspektimet duhet të kryhen me qëllim monitorimin e zbatimit dhe pajtueshmërinë me parimet PMF-së të barnave dhe për propozimin e masave korrigjuese të nevojshme.

- a. Çështje të personelit, ambientet, pajisjet, dokumentacioni, prodhimi, kontrolli i cilësisë, shpërndarja e barnave, masat për trajtimin e ankesave dhe tërheqjeve dhe vetëinspektimi duhet të shqyrtohen në intervale sipas një programi të rregulluar paraprakisht, me qëllim verifikimin e pajtueshmërisë së tyre me parimet e Sigurimit të Cilësisë.
- b. Vetëinspektimet duhet të kryhen në mënyrë të pavarur dhe të hollësishme nga person-i/t kompetentë të caktuar nga kompania. Auditet e pavarura nga ekspertë të jashtëm mund të jenë gjithashtu të dobishme.
- c. Të gjitha vetë inspektimet duhet të regjistrohen. Raportet duhet të përmbajnë të gjitha vërejtjet e bëra gjatë inspektimeve dhe sipas rastit, propozimet për masa korrigjuese. Deklaratat mbi masat e marra më pas duhet të regjistrohen gjithashtu.

Kreu 11

Inspektimi

11.1 Komisioni për Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të

Barnave (KVKFB)

- a. KVKFB-ja inspekton fabrikuesin për të verifikuar përmbushjen e kërkesave për fabrikim të barnave.
- b. KVKFB-ja kryen inspektime me njoftim paraprak duke paraqitur tek subjekti që do të inspektohet planin e kontrollit dhe kohëzgjatjen paraprake të inspektimit.

- c. KVKFB-ja kryen inspektime periodike jo më pak se një herë në dy vjet. Nëpërmjet tyre verifikohet vazhdimësia e përmbushjes së kërkesave për fabrikim të barnave dhe zbatimi i rregullores së PMF-së të barnave.
- d. KVKFB-ja inspekton fabrikuesin e barnave dhe çdo laborator ose çdo fabrikë të kontraktuar prej tij.
- e. KVKFB-ja pas çdo inspektimi nxjerr një raport përmbajtja e të cilit i komunikohet fabrikuesit i cila ka qenë objekt i inspektimit. Në raport duhet të shprehen qartë qëllimi i inspektimit dhe konkluzioni i dalë prej tij.
- f. Kur nuk plotësohen kërkesat për fabrikim të barnave lihet afat 30 ditë për plotësimin e tyre. Nëse pas këtij afati kërkesat nuk janë plotësuar, KVKFB-ja i propozon Ministrit të Shëndetësisë heqjen e Autorizimit të Fabrikimit.

11.2 Qendra Kombëtare e Kontrollit të Barnave (QKKB)

- a. QKKB-ja inspekton fabrikuesin për zbatimin në mënyrë korrekte të informacionit të deklaruar në dosjen e regjistrimit të barit të pranuar prej saj.
- b. QKKB-ja kryen inspektime me/pa njoftim paraprak duke paraqitur tek subjekti që do të inspektohet planin e kontrollit.
- c. Inspektimet e saj mund të përfshijnë;
 - i. kontrollin e zbatimit të formulave të fabrikimit të deklaruar,
 - ii. kontrollin e lëndëve të para dhe ndihmëse të përdorura,
 - iii. kontrollet në proces,
 - iv. kontrollin e materialeve paketuese të përdorura,
 - v. kontrollin e produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara dhe barnave të gatshme për përdorim,
 - vi. kontrollin e etiketimit,
 - vii. kontrollin e dokumenteve të prodhimit të serisë
- d. Marrja e mostrave mund të bëhet për;
 - i. lëndët e para dhe ndihmëse të përdorura,
 - ii. barnat e gatshme për përdorim (të mjaftueshme të paktën për dy analiza të plota), kur mostrat e barnave të gatshme për përdorim janë marrë nga tregu mund ti kërkohej kompanisë mostra të lëndëve të para dhe ndihmëse të përdorura,
 - iii. mostra etiketash ose materialesh paketuese të ndryshme.

11.3 Detyrimet e Fabrikuesit

Drejtuesi teknik i fabrikës bashkëpunon me inspektorët për zbatimin e planit të kontrollit. Në rast mospajtimi me konkluzionet e inspektimit ai paraqet me shkrim argumentet e tij brenda 5 ditësh pune.

Kreu 12

Autorizimi i Fabrikimit dhe Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit.

12.1 Autorizimi i Fabrikimit të barnave

- a. Të gjithë fabrikuesit e barnave në Republikën e Shqipërisë, duhet t'i nënshtrohen mbajtjes së Autorizimit të Fabrikimit. Ky autorizim kërkohe pavarësisht nëse barnat e prodhuara janë të destinuara për eksport.
- b. Autorizimi i përmendur në pikën "a", kërkohe për prodhimin e plotë, të pjesshëm, si dhe për proceset e ndryshme të ndarjes, paketimit dhe prezantimit.
- c. Një autorizim i tillë nuk kërkohe për përgatitjen, ndarjen, ndryshimet në paketim ose prezantim nëse këto procese kryhen vetëm për shpërndarjen me pakicë nga farmacistët.
- d. Autorizimi i përmendur në pikën "a", kërkohe edhe në rastet kur barnat e importuara i nënshtrohen proceve të tjera të fabrikimit.
- e. Me qëllim që të merret Autorizimi i Fabrikimit, kërkuesi duhet të përmbushë detyrimisht kërkesat e mëposhtme:
 - i. specifikon barnat dhe format farmaceutike që duhet të prodhohen ose importohen dhe vendin ku ata duhet të prodhohen dhe/ose kontrollohen;
 - ii. ka në dispozicion për prodhimin ose importimin e përmendur më sipër, mjedise të përshtatshme dhe të mjaftueshme, pajisje teknike dhe mjete kontrolli që përmbushin kërkesat ligjore në lidhje me prodhimin, kontrollin dhe ruajtjen e barnave;
 - iii. ka në dispozicion të tij një drejtues teknik, i cili duhet të jetë një farmacist me eksperiencë;
 - iv. ka në dispozicion të prodhimit të paktën një Person të Kualifikuar, i cili para lejimit/lirimit të çdo serie çertifikon në një regjistër ose një dokument të barasvlefshëm për këtë qëllim, që seria e barit është prodhuar dhe kontrolluar në përputhje me legjislacionin farmaceutik në fuqi si dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit.
- ë. Autorizimi i Fabrikimit lëshohet nga Ministri i Shëndetësisë sipas propozimit të bërë nga grupi i ekspertëve të Komisionit për

Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të Barnave në Republikën e Shqipërisë.

- f. Autorizimi zbatohet vetëm për ambjentet e përcaktuara në kërkesë si dhe për barnat dhe format farmaceutike të përcaktuara në të njëjtën kërkesë.
- g. Koha e marrë për procedurën e dhënies së Autorizimit të Fabrikimit të mos i kalojë 90 ditë nga dita e paraqitjes së kërkesës. Nëse zotëruesi i Autorizimit të Fabrikimit kërkon një ndryshim në ndonjë nga kërkesat e përcaktuara në pikën “e”, koha e marrë për procedurën në lidhje me këtë kërkesë nuk i kalon 30 ditët. Në raste të veçanta kjo periudhë kohe mund të zgjatet në 90 ditë.
- h. Zotëruesi i autorizimit të fabrikimit, është i detyruar që të paktën:
 - i. të ketë në dispozicion shërbimet e personelit që përmbush kërkesat ligjore ekzistuese në lidhje me prodhimin dhe kontrollin e cilësisë së barnave të prodhuara;
 - ii. të njoftojë paraprakisht Autoritetet Kompetente për çdo ndryshim që ai mund të dojë të bëjë në lidhje me kërkesat sipas pikës “e”; Autoritetet Kompetente, në çdo rast, informohen menjëherë nëse Personi i Kualifikuar i përmendur në pikën “e”, është zëvendësuar papritur;
 - iii. të lejojë për kontroll në çdo kohë, në mjediset e tij, Komisionin për Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të Barnave si dhe Inspektorët e Qendrës Kombëtare të Kontrollit të Barnave.
 - iv. t'i mundësojë personelit kyesor dhe personave të kualifikuar, të kryejnë detyrat e tyre tekniko profesionale,
 - v. të respektojë parimet dhe udhëzimet e Praktikës së Mirë të Fabrikimit dhe Ruajtjes së barnave.

12.2 Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave

- a. Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave u lëshohet fabrikuesve që janë Mbajtës të Autorizimit të Fabrikimit, bazuar në raportin e inspektimit të KVKFB-së.
- b. Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave lëshohet nga Kryetari i KVKFB-së dhe ka afat dy vjeçar me të drejtë përsëritje.

FJALOR I TERMAVE

Përkufizimet e dhëna më poshtë aplikohen për fjalët e përdorura në Rregulloren për Praktikën e Mirë të Fabrikimit të barnave për përdorim njerëzor në Republikën e Shqipërisë. Ato mund të kenë kuptime të ndryshme në tekste të tjera.

Termat në gjuhën angleze janë mbajtur për të lehtësuar kuptimin e materialeve në këtë gjuhë.

Afati i përdorimit
shelf-life

Afati kohor brenda të cilit bari lejohet të përdoret.

Autorizim tregtimi
(liçencë produkti, certifikatë regjistrimi)
marketing authorization (product licence, registration certificate)

Një dokument ligjor lëshuar nga autoriteti kompetent rregullator i barnave (QKKB-ja) që tregon përmbajtjen e detajuar të formulimit të produktit me specifikimet e përbërësve të njohur farmakopeal ose përbërësve të tjerë të produktit, si dhe të vetë produktit final duke përfshirë edhe detajet e paketimit, etiketimit dhe afatit të përdorimit.

“Air-lock” - Portë ajri

Një hapësirë e mbyllur me dy ose më shumë dyer e futur ndërmjet dy ose më shumë dhomave me nivele të ndryshme pastërtie me qëllim kontrollin e fluksit të ajrit ndërmjet këtyre dhomave, sipas nevojës. Një portë ajri është krijuar për të kaluar si njerëzit ashtu edhe makineritë.

Paketim
Packing

Të gjitha operacionet që një bar i pa paketuar duhet të kalojë për t'u bërë bar gatshëm për përdorim duke përfshirë mbushjen dhe etiketimin.
Shënim; mbushjet sterile nuk duhet detyrimisht të konsiderohen si pjesë e paketimit, ato konsiderohen bar i pa paketuar të mbushur në kontenierët (enët) parësore që nuk janë paketuar përfundimisht.

Autoritet Kompetent

Nënkupton Ministrinë e Shëndetësisë dhe Qendrën Kombëtare të Kontrollit të Barnave.

Bar i pa paketuar
bulk product

Çdo produkt i cili ka përfunduar të gjitha etapat e fabrikimit përveç paketimit.

Bar i gatshëm për përdorim
finished product

Një bar i cili ka kaluar të gjitha fazat e prodhimit duke përfshirë edhe paketimin në kutinë përfundimtare.

Dërgesë
consignment (or delivery)

Sasia e një produkti farmaceutik, njëherësh të prodhuar dhe furnizuar nga një fabrikues në përgjigje të një kërkesë të veçantë ose porositë. Një ngarkesë mund të përmbajë një ose më shumë lloje paketimesh ose kontenierë dhe mund të përfshijë material që i përket më shumë se një serie.

Dokumentet e prodhimit të serisë
batch records

Të gjitha dokumentet e lidhura me fabrikimin e një serie të barit të pa paketuar (bulk) ose barit të gatshëm për përdorim. Ato ofrojnë një histori të secilës seri të produktit dhe të gjitha rrethanave të lidhura me cilësinë e barit të gatshëm për përdorim.

Fuqi e barit
strength of the medicinal product

Përmbajtja e principit aktiv e shprehur si sasi për njësi doze, për njësi volumi ose peshë sipas formëdozës.

Fabrikues
Manufacturer

Mbajtësi i Autorizimit të Fabrikimit

Garantimi/sigurimi i cilësisë farmaceutike
quality assurance

Nënkupton marrjen e të gjitha masave të planifikuara mbi garantimin/sigurimin e cilësisë së barnave për përdorim njerëzor në përputhje me synimin e përdorimit të tyre.

HVAC
Heating, Ventilating and Air Conditioning

Ngrohje, Ventilim dhe Ajër i Kondicionuar

Kualifikim
Qualification

Veprimi që provon se cilado pajisje punon saktësisht dhe të drejton tek rezultatet e pritura. Fjala *validim* ndonjëherë zgjerohet për të përfshirë nocionin e kualifikimit.

Kontrolli i cilësisë
quality control

Kontrolli i Cilësisë është ajo pjesë e PMF-së të barnave që ka të bëjë me marrjen e mostrave, specifikimet dhe analizat, me organizimin, dokumentacionin dhe procedurat e lejimit/lirimit të cilat garantojnë që analizat përkatëse dhe të nevojshme janë kryer dhe që materialet nuk lejohen/lirohen për përdorim, as produktet nuk lejohen/lirohen për shitje ose furnizim, deri në momentin që cilësia e tyre të jetë gjykuar si e pranueshme.

Kalibrim
Calibration

Grup operacionesh i cili, sipas kushteve specifike, krijon lidhjen ndërmjet vlerave të treguara nga një instrument matës ose sistem vlerësimi ose vlerat e përfaqësuara nga një lëndë e matur me vlerat e njohura korresponduese të një reference standart.

Kontaminim i kryqëzuar
cross contamination

Ndotja e një lëndë ose një produkti me një lëndë ose produkt tjetër.

Kontrolli në proces
in-process control

Verifikimet e kryera gjatë prodhimit për të monitoruar dhe nëse është e nevojshme për të regulluar procesin, që sigurojnë se produktet janë në pajtim me specifikimet e tyre. Kontrolli i ambientit ose i pajisjeve mundet gjithashtu të konsiderohet si një pjesë e kontrollit në proces.

Kthim
Return

Dërgimi mbrapsht tek fabrikuesi ose shpërndarësi i një bari i cili mundet ose jo të paraqesë një defekt në cilësi.

Karantinë
Quarantine

Gjendja në të cilën lëndët e para ose materialet paketuuese, produktet e ndërmjetme, bari i pa paketuar (bulk), ose bari i gatshëm për përdorim janë izoluar fizikisht ose me mënyra të tjera efektive ndërsa janë në pritje të një vendimi mbi lejimin/lirimin ose refuzimin e tyre.

Lëndët e para
starting materials

Çdo lëndë që përdoret në prodhimin e një bari, përveç materialeve paketuese.

Lëndë
substance

Çdo lëndë me origjinë të pavarur e cila mund të jetë :

- njerëzore si p.sh. gjaku njerëzor ose produkte të tij.
- shtazore si p.sh. mikroorganizmat, e gjithë shtaza, pjesë të organeve, sekrecione të shtazës, toksina, ekstrakte, produkte të gjakut;
- bimë si p.sh. mikroorganizmat, bimët, pjesët e bimës, sekrecione të bimës, ekstrakte;
- kimike, si p.sh. elementët, të cilët natyrisht gjenden në lëndët kimike dhe produktet kimike të cilat përftohen nga ndryshimet kimike ose sintezat

Lejimi/Lirimi
Release

Autorizimi ose dhënia e të drejtës për përdorim ose për shitje, sipas rastit.

ICH
International Conference on Harmonisation.

Me 1990 vullneti politik për afrimin në funksionet me interes të përbashkët midis autoriteteve të regjistrimit dhe industrisë farmaceutike në BE, SHBA, Japoni çoi në krijimin e International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Material paketues
packing material

Çdo material i përdorur në paketimin e një bari, me përjashtim të ndonjë paketimi të jashtëm i përdorur për transportim ose dërgim. Materialet paketuese kuptohen si parësore ose dytësore nëse kanë ose jo qëllim për t'u përdorur në kontakt direkt me barin.

Shënim:

Primary material-paketues parësor, në kontakt me barin.

Secondary material- paketues dytësor, jo në kontakt me barin.

Një kombinim i veçantë numrash dhe/ose gërmash të cilat identifikojnë një seri në mënyrë specifike.

Numër serie
batch number (or lot number)

Operacione kritike
critical operation

Një operacion në procesin e fabrikimit që mund të shkaktojë ndryshime në cilësinë e produktit farmaceutik.

Person i kualifikuar
qualified Person

Personi i diplomuar në farmaci që ka ndjekur një kurs universitar që zgjat të paktën 4 vjet dhe që plotëson kriteret e mëposhtme:

a) Studimet universitare përfshijnë studime teorike dhe praktike të paktën të disiplinave të mëposhtme :

- Fizikë eksperimentale,
- Kimi të përgjithshme dhe inorganike
- Kimi organike
- Kimi analitike,
- Kimi farmaceutike, përfshi dhe analizë barnash,
- Biokimi (mjekesore) të përgjithshme dhe të aplikuar
- Fiziologji
- Mikrobiologji
- Farmakologji
- Teknologji farmaceutike
- Toksikologji
- Farmakognozi (studim të përmbajtjes dhe të efekteve të lëndëve aktive natyrale me origjinë bimore dhe shtazore)

b) Personi i Kualifikuar duhet të ketë eksperience praktike të paktën dy vjet në industrinë farmaceutike ose në analizat cilësore të barnave, analizat sasiore të lëndës aktive (principit aktiv) dhe në testimet dhe verifikimet e nevojshme që garantojnë cilësinë e barit.

Procedure
procedures

Përshkrimin e operacioneve që duhet të kryhen, parashikimet që duhen bërë dhe masat që duhet të zbatohen direkt ose indirekt në lidhje me fabrikuesin e barit

Japin udhëzime për kryerjen e disa operacioneve, për shembull pastrimin, veshjet, kontrollin mjedisor, marrjen e mostrave, testimin, operimin e pajisjeve

Procedurat standarte të punës (PSP)
standard operating procedure (SOP)

Një procedurë e shkruar dhe e autorizuar që jep udhëzime për kryerjen e operacioneve jo detyruesisht specifike për një produkt ose material të dhënë p.sh. operacionet e pajisjeve, mirëmbajtjes dhe pastrimit, validimit, pastrimit të ambjenteve dhe i kontrollit të mjedisit, marrjen e mostrave dhe inspektimin). Disa PSP mund të përdoren për të plotësuar udhëzuesin specifik të produktit ose dokumentacionin e serisë së produktit.

Prodhim
production

Të gjitha operacionet që përfshihen në pregatitjen e një bari, nga marrja e materialeve, përpunimi dhe paketimi, deri në përfundimin e barit të gatshëm për përdorim

Produkt i ndërmjetëm
intermediate product

Lëndët pjesërisht të përpunuara të cilat duhet të kalojnë etapa të tjera të fabrikimit përpara se të bëhen bar i pa paketuar

Ripërdorim*recovery*

Futja në përdorim të plotë ose të pjesshëm i serive të mëparshme me cilësinë e kërkuar në një seri tjetër në një fazë të përcaktuar të fabrikimit

Rikthim në gjendjen fillestare

Futja në përdorim të plotë ose të pjesshëm i serive të mëparshme (ose tretësve të ridistiluar dhe produkteve të ngjashme) të cilësisë së kërkuar në një seri tjetër gjatë një faze të caktuar të fabrikimit. Ajo përfshin heqjen e papastërtive nga mbetjet për të përfutur një lëndë të pastër ose rikthimin në gjendjen fillestare të materialeve të përdorura për një ndarje të përdorimit.

Ripërpunimi*reprocessing*

Ripunimi i plotë ose i pjesshëm i një serie të prodhuar me një cilësi të papranueshme nga një fazë e përcaktuar e prodhimit kështu që cilësia e tij mund të shndërrohet e pranueshme me anë të një ose më shumë operacioneve plotësuese.

Specifikimet*specifications*

Specifikimet duhet të përshkruajnë hollësisht kërkesat me të cilat duhet të përputhen produktet ose materialet e përdorura ose të përfutura gjatë fabrikimit. Ato shërbejnë si bazë e vlerësimit të cilësisë.

Steriliteti*sterility*

Sterilitet është mungesa e organizmave të gjalla. Kushtet e testit të sterilitetit janë dhënë në Farmakopenë Europiane.

Sistem*system*

Është përdorur në kuptimin e modeli rregullues të aktiviteteve ndërvepruese dhe teknikave të cilat janë bashkuar për të formuar një organizim të tërë.

Sistem kompjuterik*computerised system*

Një sistem i cili përfshin, futjen e të dhënave, përpunimin elektronik dhe nxjerrjen e informacionit që do të përdoret gjithashtu për raportimin ose kontrollin automatik

Seri*batch (or lot)*

Një sasi e përcaktuar e lëndës së parë, materialeve paketuuese dhe produktit të prodhuar në një nga seritë e prodhimit, e cila duhet të jetë homogjene .

Shënim: për të plotësuar faza të caktuara të prodhimit, mund të jetë e nevojshme të ndahet një seri në disa nënseri, të cilat më vonë bashkohen për të formuar një seri homogjene. Në rastin e fabrikimit të vazhdueshëm, seria duhet të korrespondojë me një fraksion të përcaktuar të prodhimit, karakterizuar nga homogjeniteti i synuar.

Për kontrollin e barit të gatshëm për përdorim, një seri e një bari përfshin të gjitha njësitë e formës farmaceutike të cilat janë prodhuar nga e njëjta sasi fillestare materiali dhe ka kaluar një cikël të vetëm të operacioneve të fabrikimit ose një operacion të vetëm sterilizimi ose në rastin e një procesi të vazhdueshëm të prodhimit, të gjitha njësitë e prodhuara në një periudhë kohore të dhënë

Terheqje*Recall*

Tërheqja e barit nga tregu për arsye defekti ose problemesh të tjera.

Terren mikrobik*culture media*

Një lëndë, e ngurtë ose e lëngshme, brenda ose në sipërfaqe të së cilës janë kultivuar mikroorganizma, inde etj.

Zonë e pastër*clean area*

Një zonë me kontroll ambjenti të përcaktuar nga grimcat dhe ndotja mikrobiale, ndërtuar dhe përdorur në mënyrë të tillë që të reduktojë hyrjen, shumimin dhe mbajtjen e ndotësve brenda në zonë.

Shënim ; nivelet e ndryshme të kontrollit të ambjentit mund të përcaktohen në një guidë shtesë për Fabrikimin e barnave sterile.

Validim*validation*

Veprimi i tregimit që një procedurë, proces, pajisje, material, aktivitet ose sistem i tanishëm të drejton në rezultatet e pritura në përputhje me parimet e PMF-së (shiko dhe kualifikimin)

“Log book” - Regjistër

Një regjistër në cilin shënohen të gjitha hollësitë e proceseve të kryera në një linjë ose makineri/pajisje kryesore ose kritike. Në të regjistrohet çdo operacion validimi, kalibrimi, mirëmbajtjeje, pastrimi ose riparimi, duke përfshirë datat dhe identitetin e njerëzve që kanë kryer këto operacione.