VENDIM
Nr. 359, datë 29.4.2015

PËR MIRATIMIN E RREGULLORES PËR PARIMET DHE UDHËZIMET E PRAKTIKËS SË PRODHIMIT TË MIRË TË BARNAVE, PËR PËRDORIM NJERËZOR, NË REPUBLIKËN E SHQIPËRISË

Në mbështetje të nenit 100 të Kushtetutës dhe të pikës 2, të nenit 5, të ligjit nr. 105/2014, "Për barnat dhe shërbimin farmaceutik", me propozimin e ministrit të Shëndetësisë, Këshilli i Ministrave

VENDOSI:

1. Miratimin e rregullores për parimet dhe udhëzimet e praktikës së prodhimit të mirë të barnave, për përdorim njerëzor, në Republikën e Shqipërisë, sipas tekstit bashkëlidhur këtij vendimi.
2. Ngarkohet Ministria e Shëndetësisë për zbatimin e këtij vendimi.

Ky vendim hyn në fuqi pas botimit në Fletoren Zyrtare.

KRYEMINISTRI
Edi Rama

RREGULLORE
PËR PARIMET DHE UDHËZIMET E PRAKTIKËS SË PRODHIMIT TË MIRË TË BARNAVE, PËR PËRDORIM NJERËZOR, NË REPUBLIKËN E SHQIPËRISË

KREU I
PARIME TË PËRGJITHSHME

1.1 Qëllimi

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

1.2 Prodhimi

a) Operacionet e ndryshme të prodhimit kryhen në përputhje me udhëzimet dhe procedurat e paracaktuara dhe në përputhje me PMF-në e barnave. 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 prodhimi bëhen validimet e nevojshme. Fazat kritike të proceseve të prodhimit rivlerësohen rregullisht.

1.3 Përputhshmëria me praktikën e mirë të prodhimit

a) Fabrikuesi siguron që operacionet fabrikuese të kryhen në përputhje me PMF-në e barnave dhe me autorizimin e prodhimit. Kjo dispozitë zbatohet edhe për barnat e destinuar vetëm për eksport.

b) Barnat për përdorim njerëzor, të importuara, të jenë fabrikuar, të paktën, në përputhje me standardet e PMF-së të barnave të OBSH-së.

1.4 Respektimi i autorizimit të tregtimit

a) Fabrikuesi siguron që 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 AKBPM-ja. Nëse nevojitet një ndryshim në dosjen e regjistrimit të barnave, kërkesa për ndryshim paraqitet dhe miratohet tek autoriteti që e ka lëshuar autorizimin e tregtimit.

b) Fabrikuesi rishikon dhe përditëson, rregullisht, metodat e prodhimit, bazuar në arritjet më të fundit të shkencës dhe të 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 dispozicion të 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 gatshëm për përdorim.

b) Për barnat e prodhuar në vend dhe ata të importuar nga vende të tjera mund të shfrytëzohen laboratorë të kontraktuar, nëse janë të 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 informacionet bazë, si: kushtet e prodhimit, rezultatet e kontrolleve në proces, kontrollin e dokumentacionit të prodhimit dhe përputhshmë-rinë 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, 1 (një) vit pas datës së skadencës.

d) Mostrat e lëndëve të para, të ndryshme nga tretësit, gazet ose uji, të përdorura në procesin e prodhimit, ruhen për, të paktën, dy vjet pas lejimit/lirimit për përdorim, përveç se kur nevojitet një periudhë më e gjatë ruajtjeje. Kjo periudhë mund të shkurtohet nëse periudha e stabilitetit të materialit, siç tregohet në specifikimin përkatës, është më e shkurtër. Të gjithë këta mostra mbahen në dispozicion. Kushte të tjera për marrjen e mostrave, mbajtjen e lëndëve të para dhe të produkteve/barnave të caktuar, të fabrikuara individualisht ose në sasi të vogla apo kur ruajtja e tyre mund të shkaktojë probleme të veçanta, mund të përcaktohen në marrëveshje me KVKPB-në dhe/ose AKBPM-në.

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 Vetinspektimi

Fabrikuesi kryen vetinspektime 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, ai duhet të marrë çdo masë të nevojshme ndreqjeje. Këto vetinspektime, 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 laboratori të kontraktuar prej tij për kryerjen e ndonjë analize;

b) marrjen e mostrave për analizë;

c) ekzaminim të çdo dokumentacioni teknik, objekt inspektimi;

ç) inspektim të ambienteve, të regjistrave dhe të 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 së barnave, përcaktohen në përshkrimet e punës. Marrëdhëniet e tyre hierarkike përcaktohen në një organigramë. Përshkrimet e punës dhe organigrama aprovohen në përputhje me procedurat e brendshme të fabrikuesit.

c) Personeli, i përmendur në shkronjën "b", ka autoritetin 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 së 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 projekto-hen, ndërtohen, adaptohen dhe mirëmbahen për t'iu përshtatur operacioneve të synuara.

b) Ambientet dhe pajisjet fabrikuese projekto-hen, 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 mënjanohet 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 prodhimit, udhëzimet e prodhimit dhe paketimit, procedurat dhe regjistrimet që përfshijnë operacione të ndryshme prodhimi. Dokumentet duhet të jenë të qarta, pa gabime dhe të përditësuara. Procedurat e

paracaktuara për operacionet dhe kushtet e përgjithshme të prodhimit mbahen të disponueshme, së bashku me dokumentet e veçanta për prodhimin e secilës seri. Ky grup dokumentesh mundëson ndjekjen e historisë së prodhimit të secilës seri.

Në të gjitha rastet dhe, veçanërisht, për barnat që janë lejuar/liruar për shitje, personi i kualifikuar certifikon/vërteton, në një regjistër, ose në një dokument të barasvlershëm, 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 barasvlershëm me të përditësohet në vazhdimësi, siç janë kryer operacionet, dhe ruhet, të paktën, 5 (pesë) vjet pas certifikimit të fundit; ai u vihet në dispozicion autoriteteve kompetente, kur kërkohet. Dokumentet e serisë së çdo bari ruhen për, të paktën, 1 (një) vit, pas datës së skadencës të serisë, së cilës i përket.

b) Nëse përdoren sisteme të përpunimit të 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 KVKPB-së ose AKBPM-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, kundër 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 prodhimi 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 së barnave, që duhet të ndiqet nga pranuesi i kontratës dhe mënyrën nëpërmjet së cilës personi i kualifikuar, përgjegjës për certifikimin e çdo serie, duhet të përmbushë përgjegjësitë e tij.

c) Pranuesi i kontratës, në lidhje me punën që i është ngarkuar atij, nuk nënkontrakton asnjë person tjetër, pa autorizimin me shkrim nga dhënësi i kontratës.

ç) Pranuesi i kontratës respekton parimet dhe udhëzimet e PMF-së së barnave dhe u nënshtrohet inspektimeve të kryera nga KVKPB-ja dhe AKBPM-ja, në përputhje me rregulloren e inspektimit.

1.13 Ankesat dhe tërheqja e produktit/barit

Në rastin e barnave të gatshëm për përdorim, fabrikuesi zbaton një sistem për regjistrimin dhe rishikimin e ankesave, së bashku me një sistem të efektshëm të tërheqjes së menjëhershëm 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 tërheqje apo kufizim të pazakontë në furnizim dhe, sa të jetë e mundur, për të treguar vendet e destinacionit.

1.14 Etiketimi

Në rastin e përdorimit të 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 II
SISTEMI I CILËSISË FARMACEUTIKE

2.1 Parimet

Mbajtësi i autorizimit të prodhimit duhet të fabrikojë barna në mënyrë të tillë që të garantojë përshtatshmërinë me qëllimin e përdorimit të tyre, pajtueshmërinë me kërkesat e autorizimit të tregtimit ose të autorizimit të studimit klinik, sipas rastit, dhe të mos rrezikojë pacientët, për shkak të sigurisë, cilësisë apo efikasitetit jo të mjaftueshëm. Arritja e këtij objektivi, lidhur me cilësinë, është përgjegjësi e stafit kryesor administrativ dhe kërkon pjesëmarrjen dhe angazhimin e personelit të departamenteve të ndryshme, në të gjitha nivelet brenda kompanisë, të furnizuesve të kompanisë dhe të shpërndarësve të produkteve të saj. Për të arritur objektivin, lidhur me cilësinë, nevojitet një sistem i cilësisë farmaceutike, i projektuar dhe i zbatuar me korrektësi, i cili, nga ana e tij, bashkon praktikën e mirë të prodhimit dhe administrimin e rrezikut të cilësisë. Ky sistem duhet të jetë plotësisht i dokumentuar dhe efektiviteti i tij duhet të monitorohet. Të gjitha pjesët e sistemit të cilësisë farmaceutike duhet të kenë burime të përshtatshme për të siguruar një personel kompetent, ndërtesa, objekte dhe pajisje të përshtatshme e të mjaftueshme. Ato përbëjnë përgjegjësi ligjore shtesë për mbajtësit e autorizimit për prodhim dhe personin(at) e kualifikuar.

Konceptet themelore të administrimit të cilësisë, praktikës së mirë të prodhimit dhe administrimit të rrezikut të cilësisë janë të ndërlidhura. Ato janë përshkruar këtu në mënyrë që të theksohen marrëdhëniet ndërmjet tyre dhe rëndësia themelore e tyre për prodhimin dhe kontrollin e produkteve mjekësore.

2.2 Sistemi i cilësisë farmaceutike

a) Administrimi i cilësisë farmaceutike është një koncept i gjerë, i cili mbulon të gjitha çështjet që ndikojnë, në mënyrë individuale apo të përbashkët, mbi cilësinë e produktit. Ai është 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. Për këtë arsye administrimi i cilësisë farmaceutike përfshin praktikën e mirë të prodhimit të barnave.

b) Praktika e mirë e prodhimit duhet të aplikohet në të gjitha fazat e ciklit të jetës së produktit, nga prodhimi i produktit mjekësor, që më pas do të studiohet, në transferimin e teknologjisë, në prodhimin e produktit mjekësor për qëllime tregtare dhe deri në ndërprerjen e prodhimit të tij.

c) Në momentin e zhvillimit të një sistemi të ri të cilësisë farmaceutike apo në rastin e modifikimit të një sistemi ekzistues, duhet të merren në konsideratë madhësia dhe kompleksiteti i veprimtarive të kompanisë. Ky sistem duhet të bashkojë parimet e duhura të menaxhimit të riskut si dhe të përfshijë përdorimin e mjeteve të përshtatshme. Ndërsa disa aspekte të sistemit mund të jenë të njëjta, për të gjithë kompaninë dhe të tjera specifike, për njësitë prodhuese, efektiviteti i sistemit, normalisht, duhet demonstruar në nivel njësie.

ç) Një sistem i cilësisë farmaceutike, i përshtatshëm për prodhimin e produkteve mjekësore, duhet të garantojë, që:

i) realizimi i produktit të arrihet nëpërmjet projektimit, planifikimit, zbatimit, ruajtjes dhe përmirësimit të vazhdueshëm të një sistemi që lejon, në mënyrë të qëndrueshme, ofrimin e produkteve me veçori cilësore të përshtatshme;

ii) njohuria mbi produktin dhe procesin të administrohet në të gjitha fazat e ciklit të jetës;

iii) produktet mjekësore të projektohen dhe zhvillohen, në mënyrë të tillë, që të merren në konsideratë kërkesat e praktikës së mirë të prodhimit;

iv) operacionet e prodhimit dhe kontrollit janë specifikuar në mënyrë të qartë dhe në pajtim me PMF-në e barnave;

v) përgjegjësitë drejtuese janë specifikuar në mënyrë të qartë;

vi) janë marrë masa për prodhimin, furnizimin dhe përdorimin e lëndëve të para e materialeve paketuese, të duhura, përzgjedhjen dhe monitorimin e furnizuesve dhe për verifikimin që çdo furniturë ofrohet nga zinxhiri i miratuar i furnizimit;

vii) janë ndërmarrë proceset për të siguruar administrimin e veprimtarive të kontraktuara;

viii) është arritur të krijohet dhe mirëmbahet një gjendje kontrolli, përmes zhvillimit dhe përdorimit të një sistemi monitorimi e kontrolli efektiv, për performancën e procesit dhe cilësinë e produktit;

ix) rezultatet e monitorimit të produktit dhe proceseve merren parasysh në lirimin e serisë, në hetimin e devijimeve dhe në ndërmarrjen e veprimeve parandaluese, për të shmangur devijimet e mundshme që mund të ndodhin në të ardhmen;

x) janë realizuar të gjitha kontrollet e nevojshme mbi produktet e ndërmjetme dhe çdo kontroll në proces apo validim tjetër i kryer;

xi) përmirësimi i vazhdueshëm lehtësohet përmes zbatimit të përmirësimeve të cilësisë, të përshtatshme për nivelin aktual të njohurive për proceset dhe produktet;

xii) janë në veprim masat e nevojshme për vlerësimin perspektiv të ndryshimeve të planifikuara, përfshirë njoftimin dhe marrjen e miratimit nga organet rregullatore;

xiii) pas zbatimit të ndonjë ndryshimi, të kryhet vlerësimi i përshtatshëm për të konfirmuar që objektivat, lidhur me cilësinë, janë arritur dhe se nuk është vërejtur ndonjë ndikim i dëmshëm, i paparamenduar, në cilësinë e produktit;

xiv) gjatë hetimit të devijimeve, defekteve të dyshuara të produktit dhe problemeve të tjera duhet të zbatohet analiza e shkaqeve rrënjësore, deri në një nivel të përshtatshëm. Kjo mund të përcaktohet duke zbatuar parimet e administrimit të rrezikut të cilësisë. Në rastet ku shkaku apo shkaqet rrënjësore të vërteta nuk mund të përcaktohen, duhet të merret në konsideratë identifikimi i shkaqeve më të mundshëm dhe trajtimi i tyre. Në rastet ku është i dyshuar apo i identifikuar si shkak gabimi njerëzor, kjo duhet të justifikohet, duke bërë kujdes për t'u siguruar që procesi, procedurat apo gabimet ose problemet sistematike, në qoftë se janë të pranishme, nuk janë anashkaluar. Në varësi të rezultateve të hetimeve duhet të identifikohen dhe ndërmerren veprimet korrigjuese dhe/ose parandaluese të përshtatshme. Efektiviteti i

veprimeve të tilla duhet të monitorohet dhe të vlerësohet, në përputhje me parimet e administrimit të rrezikut të cilësisë;

xv) 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;

xvi) ekzistojnë 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;

xvii) ekziston një procedurë për vetinspektimin dhe/ose auditimin e cilësisë, e cila vlerëson, rregullisht, efikasitetin dhe aplikueshmërinë e sistemit të cilësisë farmaceutike.

d) Administrata e lartë ka përgjegjësinë përfundimtare për të siguruar një sistem të cilësisë farmaceutike efektiv, burime të përshtatshme dhe se rolet, përgjegjësitë dhe autoritetet janë përcaktuar, komunikuar dhe zbatuar në gjithë kompaninë. Drejtimi dhe pjesëmarrja aktive e administratës së lartë në sistemin e cilësisë farmaceutike është thelbësore. Ky drejtim duhet të sigurojë mbështetje dhe angazhim të stafit, në të gjitha nivelet dhe njësitë brenda kompanisë, për sistemin e cilësisë farmaceutike.

dh) Duhet të mundësohet një rishikim periodik, me përfshirjen e administratës së lartë, i mënyrës së funksionimit të sistemit të cilësisë farmaceutike, për të identifikuar mundësitë për përmirësimin e vazhdueshëm të produkteve, proceseve dhe vetë sistemit.

e) Sistemi i cilësisë farmaceutike duhet të përcaktohet dhe dokumentohet. Duhet të krijohet një manual i cilësisë ose ndonjë dokumentacion i barasvlershëm, i cili të përmbajë përshkrimin e sistemit të administrimit të cilësisë, duke përfshirë përgjegjësitë administrative.

2.3 Praktika e mirë e prodhimit të barnave (PMF)

PMF-ja e barnave është ajo pjesë e garantimit/sigurimit të cilësisë, e cila garanton që produktet prodhohen dhe kontrollohen, në vazhdimësi, sipas standardeve të përshtatshme të cilësisë për përdorimin e synuar të tyre dhe siç parashikohet nga autorizimi i tregtimit, autorizimi i studimit klinik 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 prodhimit të jenë të përcaktuara në mënyrë të qartë, të rishikuara sistematikisht, në dritën e përvojës dhe që kanë treguar mundësinë e prodhimit të barnave në përputhshmëri me cilësinë e kërkuar dhe në pajtueshmëri me specifikimet e tyre;

b) fazat kritike të proceseve të prodhimit dhe ndryshimet e rëndësishme nga procesi të jenë të validuara;

c) të jenë siguruar të gjitha lehtësirat e nevojshme për zbatimin e PMF-së së 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, kontejnerët dhe etiketat e duhura;

v) procedura dhe udhëzime të aprovuara, në përputhje me sistemin e cilësisë farmaceutike;

vi) transport dhe ruajtje të përshtatshme;

ç) udhëzimet dhe procedurat të jenë të shkruara me gjuhë të kuptueshme dhe të qarta, specifikisht të aplikueshme;

d) procedurat të kryhen në mënyrë të saktë dhe operatorët të jenë të trajnuar për një veprim të tillë;

dh) gjatë prodhimit të mbahen dokumente me shkrim ose me anë të pajisjeve regjistruese, të cilat vërtetojnë se janë ndjekur të gjithë hapat e kërkuar nga procedurat dhe udhëzimet e përcaktuara dhe që cilësia e sasia e produktit përkon me pritshmërinë;

e) çdo devijim i rëndësishëm të jetë plotësisht i dokumentuar dhe i shqyrtuar, me objektiv përcaktimin e rrënjëve të shkakut, si dhe të ndërmerren veprimet e përshtatshme korrigjuese dhe parandaluese;

ë) dokumentet e prodhimit, duke përfshirë shpërndarjen, të cilat mundësojnë ndjekjen e historikut të plotë të serisë, të ruhen në një formë të hollësishme dhe të disponueshme;

f) shpërndarja (me shumicë) e produkteve të minimizojë çdo rrezik ndaj cilësisë së tyre dhe të marrë në konsideratë praktikën e mirë të shpërndarjes;

g) ekziston një sistem për të tërhequr nga shitja apo furnizimi çdo seri të produktit;

gj) kontrollohen ankesat mbi produktet e tregtuara, shqyrtohen shkaqet e defekteve në cilësi, merren masat e duhura në lidhje me produktet difektoze dhe parandalohet përsëritja.

2.4 Kontrolli i cilësisë

1. Kontrolli i cilësisë është ajo pjesë e PMF-së së barnave që ka të bëjë me marrjen e kampioneve, specifikimet e analizat, me organizimin e dokumentacionit dhe procedurat e lejimit/lirimit, të cilat

garantojnë që analizat përkatëse e 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.

2. 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 paketuese, produkteve të ndërmjetme, barnave të papaketuar (*bulk*), barnave të gatshëm për përdorim dhe, kur nevojitet, për monitorimin e kushteve mjedisore, për qëllime të PMF-së së barnave;

b) marrjen, nga personeli i miratuar, e mostrave të lëndëve të para, materialeve paketuese, produkteve të ndërmjetme, barnave të papaketuar (*bulk*), barnave të gatshëm për përdorim, nëpërmjet metodave të miratuara;

c) validimin e metodave të analizave;

ç) mbajtjen me shkrim dhe/ose me anë të pajisjeve regjistruese të dokumenteve, 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) verifikimin që barnat e gatshëm për përdorim përmbajnë principe active, të cilat përputhen me përbërjen cilësore dhe sasiore të dhënë në autorizimin e tregtimit ose autorizimin e studimit klinik, janë të pastërtisë së kërkuar, janë të ambalazhuara në paketim të përshtatshëm dhe janë etiketuar në mënyrë korrekte;

dh) ruajtjen e dokumenteve të rezultateve të inspektimit dhe të analizave të materialeve, produkteve të ndërmjetme, barnave të papaketuar (*bulk*) dhe barnave të gatshëm për përdorim, për t'i 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 certifikimin paraprak nga personi i kualifikuar, i cili përcakton se produkti në fjalë është në përputhje me kërkesat e autorizimit të tregtimit;

ë) mbajtjen e mjaftueshme të mostrave referencë 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.

2.5 Rishikimi i cilësisë së produktit

1. Duhet të realizohen në mënyrë periodike rishikime të rregullta ose me rrotacion të cilësisë së të gjithë barnave të licencuar (regjistruar), përfshirë produktet vetëm për eksport, me objektiv verifikimin e konsistencës së proceseve ekzistuese, përshtatshmërisë së specifikimeve aktuale për lëndët fillestare (të para) dhe produktin përfundimtar, me qëllim që të kuptohen prirjet dhe të identifikohen produktet dhe proceset që kanë nevojë për përmirësim. Shqyrtime të tilla, zakonisht, duhet të realizohen dhe të dokumentohen në bazë vjetore, duke marrë parasysh rishikimet e mëparshme dhe duhet të përfshijnë, të paktën, rishikimin e:

a) lëndëve të para, duke përfshirë materialet e paketimit të përdorura në produkt, veçanërisht ato nga burime të reja, si dhe rishikimin e mundësisë së ndjekjes së gjithë zinxhirit furnizues të lëndëve vepruese;

b) kontrolleve kritike në proces dhe rezultatet e barnave të gatshëm për përdorim;

c) të gjitha serive, të cilat nuk kanë përmbushur specifikimet e vendosura dhe shqyrtimin e tyre;

ç) të gjitha devijimeve të rëndësishme apo jokonformuese, shqyrtimin përkatës të tyre dhe efektshmërinë që ka rezultuar nga veprimet parandaluese dhe korrigjuese;

d) të gjitha ndryshimeve të kryera ndaj proceseve dhe metodave analitike;

dh) variacioneve të autorizimeve të tregtimit të paraqitur/akorduar/refuzuar, përfshirë dosjet për vendet e tjera (vetëm ato të eksportit);

e) rezultateve të programit të studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë dhe të çdo tendence të pafavorshme;

ë) të gjitha kthimeve, ankesave dhe tërheqjeve, që lidhen me cilësinë dhe shqyrtimet e realizuara në atë periudhë;

f) përshtatshmërisë së çdo procesi të mëparshëm të produktit dhe të veprimeve korrigjuese të pajisjeve;

g) detyrimeve pas tregtimit të barit, për autorizimet e reja të tregtimit dhe variacionet e tyre;

gj) statusit të cilësisë së pajisjeve dhe shërbimeve përkatëse, p.sh., të HVAC-it, ujit, gazrave të kompresuara etj.;

h) çdo marrëveshjeje kontraktuale, të përcaktuar në kreun VIII, për të garantuar që ato janë të përditësuara.

2. Fabrikuesi dhe, kur nuk është i njëjti person, mbajtësi i autorizimit të tregtimit, duhet të vlerësojë

rezultatet e këtij rishikimi dhe duhet të kryejë një vlerësim, nëse duhet të ndërmerret ndonjë veprim korrigjues ose parandalues apo ndonjë rivlerësim, në kuadrin e sistemit të cilësisë farmaceutike. Rishikimet e cilësisë mund të grupohen sipas llojit të produktit, p.sh., formë-dozat e ngurta, formë-dozat e lëngshme, produktet sterile etj., kur justifikohet shkencërisht.

3. Kur mbajtësi i autorizimit të tregtimit nuk është vetë prodhuesi duhet të ekzistojë 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.

2.6 Administrimi i rrezikut ndaj cilësisë

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

Sistemi i administrimit të rrezikut ndaj cilësisë duhet të garantojë, që:

a) vlerësimi i rrezikut ndaj cilësisë është bazuar në njohuri shkencore, në përvojën me këtë proces dhe në njohuritë më të fundit për mbrojtjen e pacientit;

b) niveli i përpjekjes, formalitetit dhe dokumentimit të procesit të administrimit të rrezikut ndaj cilësisë të jetë i barasvlershëm me nivelin e rrezikut.

KREU III
PERSONELI

3.1 Detyrat e personelit kryesor

a) Personeli kryesor përfshin përgjegjësin e prodhimit, përgjegjësin e kontrollit të cilësisë dhe personin/at e kualifikuar, të caktuar për këtë qëllim nëse, të paktën, njëri, nga dy të parët, nuk është përgjegjës për detyrat e përshkruara në shkronjën "b", më poshtë. Në pozicionet kryesore duhet të angazhohet personeli me kohë të plotë. Përgjegjësit e prodhimit dhe të kontrollit të cilësisë duhet të jenë të pavarur nga njëri-tjetri. Në organizata/sipërmarrje të mëdha mund të jetë e nevojshme të delegohen disa nga funksionet e radhitura në shkronjat "c", "g" dhe "d";

b) Detyrat e personit/ave të kualifikuar përmblidhen, si më poshtë vijon:

i) për barna të prodhuar nga fabrikuesit vendës, personi i kualifikuar duhet të garantojë që secila seri prodhohet dhe analizohet/verifikohet në përputhje me legjislacionin dhe rregullat në fuqi si dhe me autorizimin e tregtimit;

ii) për barnat e prodhuar jashtë vendit, personi i kualifikuar duhet të garantojë që secila seri e importuar i është nënshtruar, në vendin prej të cilit importohet, analizave të plota cilësore, analizave sasiore të, të paktën, të gjitha principeve aktive dhe të gjitha provave ose verifikimeve të tjera të nevojshme, për të siguruar cilësinë e barnave, në përputhje me kërkesat e autorizimit të tregtimit;

iii) personi i kualifikuar duhet të certifikojë, në një regjistër apo dokument të barasvlershëm, se janë realizuar të gjitha operacionet e nevojshme dhe, përpara lejimit/lirimit për tregtim, se 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 destinuar për t'u hedhur në treg, personi i kualifikuar duhet certifikojë, në një regjistër ose një dokument të barasvlershëm 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 barasvlershëm me të përditësohet në vazhdimësi dhe ruhet, të paktën, pesë vjet pas certifikimit të fundit. Ai u vihet 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 prodhimit për të realizuar përgjegjësitë e tyre. Përgjegjësitë e tyre mund të delegohen, por vetëm te personi/a të tjerë të kualifikuar.

c) Përgjegjësi i Departamentit të Prodhimit, duhet të përmbushë 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, përpara 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, duhet të përmbushë përgjegjësitë e mëposhtme:

i) miraton apo refuzon, sipas nevojës, lëndët e para, materialet paketuese dhe produktet e ndërmjetme, barnat e papaketuar (*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 që janë realizuar validimet e duhura;

viii) siguron që trajnimi i kërkuar fillestar dhe i vazhdueshëm i personelit të departamentit të tij të realizohet dhe përshtatet sipas nevojave.

Përgjegjësitë e tjera të Departamentit të Kontrollit të Cilësisë janë të përmbledhura në kreun VII, "Kontrolli i cilësisë".

Përgjegjësit e prodhimit dhe të kontrollit të cilësisë, 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 prodhimit;

iii) higjienën 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/materialet dhe produktet;

ix) mbajtjen e të dhënave;

x) monitorimin e pajtueshmërisë me kërkesat e praktikës së mirë të prodhimit;

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 cilëve mund të ndikojnë në cilësinë e produktit.

b) Përveç trajnimit bazë mbi teorinë dhe PMF-në e barnave, personeli i porsapunësuar 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, p.sh., hapësirat e pastrimit apo hapësirat ku trajtohen lëndë me aktivitet të lartë, toksike, infektive dhe që rritin ndjeshmërinë.

ç) Vizitorët apo personeli i patrajnuar preferohet të mos dërgohen në hapësirat e prodhimit dhe të kontrollit të cilësisë. Nëse kjo është e pashmangshme, personave të lartpërmendur duhet t'u jepet informacioni i nevojshëm paraprakisht, veçanërisht mbi higjienën 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 Higjiena personale

a) Programe të detajuara të higjienës personale duhet të krijohen dhe të përshtaten me nevojat e ndryshme brenda qendrës së fabrikës. Programet duhet të përfshijnë procedura që lidhen me shëndetin, praktikat e higjienës dhe veshjen e personelit. Këto procedura duhet të kuptohen dhe ndiqen në mënyrë shume rigoroze nga çdo person, detyrat e të cilit lidhen me hapësirat e prodhimit dhe të kontrollit. Programet e higjienës duhet të promovohen nga drejtuesit dhe të diskutohen gjerësisht gjatë seancave trajnuese.

b) I gjithë personeli duhet të ekzaminohet nga ana mjekësore, para marrjes në punë. Është përgjegjësi e fabrikuesit që të jetë në dijeni dhe të japë udhëzimet e nevojshme, në lidhje me kushtet shëndetësore, të cilat mund të lidhen me cilësinë e produkteve. Pas ekzaminimit mjekësor të parë, ekzaminimet 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 prodhimin e barnave.

ç) Çdo person që futet në hapësirat e prodhimit duhet të ketë veshje mbrojtëse, sipas operacioneve që realizohen.

d) Duhet të ndalohen të ushqyerit, të pirët, të përtypurit e çamçakëzit, pirja e duhanit ose ruajtja/mbajtja e ushqimit, pijeve, materiale të pirjes së cigares apo barnave personalë në hapësirat e prodhimit dhe të ruajtjes së barnave. Në përgjithësi, duhet të ndalohet çdo praktikë johigjienike brenda hapësirave fabrikuese ose në çdo hapësirë tjetër ku produkti mund të ndikohet negativisht.

dh) Duhet të mënjanohet kontakti i drejtpërdrejtë, 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 prodhimin e grupeve të veçanta të produkteve, p.sh., përgatitjet sterile, mund të parashikohen me një shtojcë.

KREU IV
AMBIENTET DHE PAJISJET

4.1 Ambientet

a) Ambientet duhet të vendosen në një mjedis, i cili, pavarësisht masave për mbrojtjen e prodhimit, paraqet rrezik minimal për shkaktimin e ndotjes së materialeve ose produkteve.

b) Ambientet duhet të mirëmbahen me kujdes, duke garantuar që operacionet e riparimit dhe të 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 prodhimit dhe ruajtjes së tyre, as në funksionimin e duhur të pajisjeve.

ç) Ambientet duhet të projektohen dhe të 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 paautorizuar. 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, për prodhimin e barnave të veçantë, si p.sh., materiale që rritin ndjeshmërinë (penicilinat ose preparate biologjike nga mikroorganizmat e gjallë), duhet të vihen në dispozicion ambiente të posaçme dhe të rezervuara. Prodhimi i disa produkteve shtesë, si p.sh., disa antibiotikë, hormone, citotoksikë, barna mjaft aktivë 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 fusha të ndryshme, në të njëjtat ambiente, me kusht që të merren masa specifike dhe të bëhen validimet e nevojshme. Prodhimi i helmeve teknike, si p.sh., pesticidet dhe herbicidet, nuk duhet të lejohen në ambientet e përdorura për prodhimin 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, të cilat i korrespondojnë vijimit të operacioneve dhe niveleve të nevojshme të pastrimit.

c) Mjaftueshmëria e hapësirës së punës dhe e 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 ndryshëm 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 prodhimit ose kontrollit.

ç) Kur lëndët e para dhe materialet e paketimeve parësore, produktet e ndërmjetme ose barnat e papaketuar (*bulk*) ekspozohen në mjedis sipërfaqet e brendshme (muret, dyshemetë dhe tavanet) duhet të jenë të lëmuara, pa plasaritje ose dëmtime të tjera, nuk duhet të lëshojnë ndonjë lëndë të veçantë dhe duhet të lejojnë pastrim të lehtë e efektiv dhe, nëse është e nevojshme, dezinfektim të ambientit.

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 dezinfektimin.

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 edhe 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 (p.sh., 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) Kontrollet 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 paketuese, produkteve të ndërmjetme, barnave të papaketuar (*bulk*) dhe barnave të gatshëm për përdorim, produkteve në karantinë, të lejuara/të liruara për tregtim, të kundërshtuara, të kthyera ose të tërhequra.

b) Zonat e ruajtjes duhet të projektohen ose të përshtaten për të siguruar kushte të mira ruajtjeje. 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 ruajtjeje (p.sh., temperaturë, lagështirë), 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 kontejnerët 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 barasvlershme.

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 kthyera.

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 ruajtjes së sigurt dhe pa rreziqe të tyre, duhet t'u kushtohet vëmendje e veçantë.

4.1.3 Zonat e kontrollit të cilësisë

a) Laboratorët e kontrollit të cilësisë duhet të jenë të ndarë nga zonat e prodhimit. Kjo është shumë e rëndësishme për laboratorët e kontrollit të materialeve biologjike, mikrobiologjike dhe radioizotopet, të cilët, gjithashtu, duhet të ndahen nga njëri-tjetri.

b) Laboratorët e kontrollit duhet të projektohen për t'iu përshtatur operacioneve që do të kryhen në to.

Duhet të ofrohet hapësirë e mjaftueshme për të shmangur përzierjet dhe kontaminimin e kryqëzuar. Duhet të ketë, gjithashtu, hapësirë të mjaftueshme e të përshtatshme ruajtjeje për mostrat dhe dokumentet.

c) Për të mbrojtur instrumentet e ndjeshme nga vibrimi, interferenca elektrike, lagështira etj., mund të jenë të nevojshme dhoma të veçanta.

ç) Kërkesa të veçanta nevojiten në laboratorët që trajtojnë lëndë të veçanta, si p.sh., 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 të 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 mirizoluara nga zonat e tjera, me hyrje të ndarë (hyrja për kafshë) dhe ambiente ajrimi.

4.2 Pajisjet

a) Pajisjet e prodhimit duhet të projektohen, pozicionohen dhe mirëmbahen për t'iu përshtatur qëllimit të synuar.

b) Operacionet e riparimit dhe të 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 të 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 thithin lëndë në atë shkallë sa të cenojnë cilësinë e produktit dhe të paraqesin rrezik.

e) Pajisje peshuese dhe matëse, të një game dhe precizioni të përshtatshëm, duhet të jenë në dispozicion për operacionet e prodhimit dhe të kontrollit.

ë) Pajisjet matëse, peshuese, regjistruese e kontrolluese duhet të kalibrohen dhe të 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 çjonizuar dhe, kur është e përshtatshme, tubacionet e tjera të ujit, duhet të dezinfektohen sipas procedurave me shkrim. Procedurat duhet të japin hollësira për kufijtë e veprimeve dhe masave që merren kundër kontaminimit mikrobiologjik.

gj) Pajisjet difektoze, nëse është e mundur, duhet të hiqen nga zonat e prodhimit dhe të kontrollit të cilësisë ose, të paktën, duhet të etiketohen qartë si të tilla.

KREU V
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, formulat, udhëzimet e prodhimit, 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 përftuara gjatë prodhimit. Ato shërbejnë si bazë për vlerësimin e cilësisë. Formulat e prodhimit, udhëzimet e prodhimit dhe të paketimit deklarojnë të gjitha lëndët e para të përdorura dhe parashtrojnë të gjitha operacionet e prodhimit dhe të paketimit.

Procedurat japin udhëzime për kryerjen e disa operacioneve, p.sh., 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, të rishikohen dhe të shpërndahen me kujdes. Ato duhet të përputhen me pjesët përkatëse të dosjeve të autorizimit të prodhimit dhe tregtimit.

c) Dokumentet duhet të miratohen, të nënshkruhen dhe të 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 parandalojmë përdorimin e pakujdesshëm të dokumenteve të zëvendësuara.

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. Këtyre informacioneve duhet t'u kushtohet një hapësirë e mjaftueshme.

e) Çdo ndryshim i bërë për futjen e të dhënave në një dokument duhet të nënshkruhet dhe të datohet; ndryshimi duhet të lejojë leximin e informacionit origjinal. 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 prodhimin 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, mjeteve fotografike ose mjeteve të tjera të besueshme, por, lidhur me sistemin në përdorim duhet të vihen në dispozicion procedura të hollësishme dhe duhet të verifikohet saktësia e të dhënave. Nëse dokumentacioni realizohet me metoda elektronike të përpunimit të të dhënave, mundësinë për të futur ose për të ndryshuar të dhëna në kompjuter duhet ta kenë vetëm personat e autorizuar. Duhet të ketë një regjistrim të ndryshimeve dhe fshirjeve; aksesi 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 kenë specifikime të përshtatshme, të autorizuara dhe të datuara; sipas rastit, ato, gjithashtu, duhet të vihen në dispozicion për produktet e ndërmjetme ose barnat e papaketuar (*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; furnizuesit e miratuar dhe, nëse është e mundur, prodhuesin fillestar të produkteve;

iii) 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 pranuara;

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 papaketuar (*bulk*)

Specifikimet për produktet e ndërmjetme dhe barnat e papaketuar (*bulk*) duhet të vihen në dispozicion, nëse këto blihen, shpërndahen ose nëse të dhënat e përftuara 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 ambalazhit;

ç) udhëzimet për marrjen dhe analizën e mostrave ose një referencë të procedurave;

d) kërkesat cilësore dhe sasiore, me intervalet e pranuara;

dh) kushtet e ruajtjes dhe çdo masë të veçantë trajtimi, sipas rastit;

e) afatin e përdorimit.

5.3 Formula e prodhimit dhe udhëzimet e prodhimit

Për çdo bar duhet të ekzistojë formula e prodhimit, 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 prodhimit 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 pranuara, dhe të prodhimeve të ndërmjetme përkatëse, sipas rastit.

b) Udhëzimet e prodhimit duhet të përfshijnë:

i) deklarimin e vendndodhjes së ambienteve 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 (p.sh., pastrimi, grumbullimi, kalibrimi, sterilizimi);

iii) udhëzime të hollësishme për çdo fazë prodhimi (p.sh., verifikimet e materialeve/lëndëve, trajtimet paraprake, radhën 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 papaketuar (*bulk*), duke përfshirë kontejnerin (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, sipas standardeve të vendosura në ligjin e barnave, të miratuara nga vetë prodhuesi. Këto, normalisht, duhet të përfshijnë ose të përmendin, sa më poshtë vijon:

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 të gjithë materialeve të paketimit, të kërkuara për një seri standarde, duke përfshirë sasitë, përmasat dhe tipat, 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, me 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 kontrolleve në proces me udhëzimet për marrjen e mostrave dhe intervalet e pranuara.

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 prodhimit dhe të udhëzimit të prodhimit, të miratuara. Këto dokumente duhet të jenë të hartuara 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 verifikohen dhe të regjistrohen, 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 e kryerjes së veprimeve dhe, pas përfundimit, dokumentacioni duhet të datohet e të nënshkruhet, me pëlqimin e personit përgjegjës për operacionet e prodhimit:

a) emri i barit;

b) data/t 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., peshimin);

d) numri i serisë dhe/ose numri i kontrollit analitik, si dhe sasitë e secilës lëndë të parë të peshuar (duke përfshirë numrin e serisë dhe sasinë e çdo materiali/lënde 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 personit/ave që i kryejnë ato dhe rezultatet e arritura;

ë) rendimenti i produktit të përftuar në fazat përkatëse të prodhimit;

f) shënime mbi probleme të veçanta, duke përfshirë edhe detajet, ndërsa, për çdo devijim nga formula e prodhimit 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 duhet të përpilohet në mënyrë të tillë që të shmangen gabimet gjatë hedhjes së të dhënave. Dokumenti duhet të mbajë numrin e serisë së barit të papaketuar (*bulk*), që duhet të paketohet, dhe 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 e kryerjes së veprimeve dhe, pas përfundimit, dokumentacioni duhet të datohet dhe të nënshkruhet, me pëlqimin e personit/ve përgjegjës për operacionet e paketimit:

a) emri i barit;

b) data/t 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/ëm e të rëndësishme/ëm;

d) regjistrimet e verifikimeve për identitetin dhe pajtueshmërinë me udhëzimet e paketimit, duke përfshirë rezultatet e kontrolleve në proces;

dh) hollësira të operacioneve të kryera të paketimit, 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, të cilat përfshijnë mostra me numrin e serisë së 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 prodhimit ose udhëzimet e prodhimit, kërkohet autorizim i nënshkruar;

f) sasitë dhe numrin e referencës ose të identifikimit të të gjitha materialeve paketuese të stampuara dhe barin e papaketuar (*bulk*) të nxjerrë, përdorur, të shkatërruar ose të kthyer në stok, si dhe sasitë e produktit të përftuar, në mënyrë që këto të përputhen.

5.7 Procedura 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 lënde të parë dhe materiali paketues parësor e të stampuar.

b) Dokumentet e marrjes në dorëzim duhet të përfshijnë:

i) emrin e materialit/lëndës në dokumentacionin e dërgesës dhe mbi kontejnerët (enët transportuese);

ii) emrin e brendshëm (*in-house*) dhe/ose kodin e materialit/lëndës (nëse është i ndryshëm nga shkronja "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 kontejnerëve të marrë;

vii) numrin serial të caktuar pas marrjes;

viii) çdo koment përkatës (p.sh., gjendja e kontejnerëve).

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 personin/at e autorizuar për marrjen e mostrave, metodat dhe pajisjet që duhet të përdoren, sasitë që duhet të merren dhe çdo masë që duhet të respektohet për shmangien e kontaminimit të materialit ose ndonjë përkeqësim në cilësinë e tij. (shih kreun VII, "Kontrolli i cilësisë", pika 7.4, shkronja "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 prodhimit, duke përshkruar metodat dhe pajisjet që përdoren. Analizat e kryera duhet të dokumentohen (shih kreun VII, "Kontrolli i cilësisë", pika 7.5, shkronja "c").

5.7.4 Të tjera

a) Duhet të përgatiten procedura me shkrim për lejimin/lirimin ose për refuzimin e materialeve e produkteve dhe, në veçanti, për lejimin/lirimin për shitje të barit të gatshëm për përdorim nga personi/at e kualifikuar (shih kreun III, nënndarja "iii", e shkronjës "b", e pikës 3.1).

b) Barnat, të cilët kanë kaluar kontrolle të tilla, duhet të shoqërohen me një raport kontrolli, të firmosur nga personi i kualifikuar (kreu III, pika 3.1, shkronja "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 (shih kreun IX).

ç) Duhet të përgatiten 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 higjienizimin;

iv) çështje personale, duke përfshirë trajnimin, veshjen, higjienën;

v) monitorimin mjedisor;

vi) kontrollin e pesticideve;

vii) ankesat;

viii) rikthimet;

ix) kthimet.

d) Për çështjet kryesore të prodhimit dhe pajisjeve të kryerjes së analizave duhet të vihen në dispozicion procedura të qarta operuese.

dh) Duhet të mbahen "*log books*" (regjistra) për pajisjet 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 përmbajnë, gjithashtu, në rend kronologjik, përdorimin e pajisjeve kryesore ose kritike dhe zonat ku janë përpunuar produktet.

KREU VI
PRODHIMI

6.1 Të përgjithshme

Operacionet e prodhimit duhet të ndjekin saktë procedurat. Ato duhet të jenë në pajtim me parimet e PMF-së së barnave, me qëllim që të përftohen produkte të cilësisë së duhur dhe që të jenë në përputhje me autorizimet përkatëse të prodhimit dhe të tregtimit. Për këtë arsye, duhet që:

a) Prodhimi të kryhet dhe të mbikëqyret nga njerëz kompetentë.

b) I gjithë trajtimi i materialeve dhe produkteve, si p.sh., 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. Kontejnerët duhet të pastrohen, kur të jetë e nevojshme, dhe të etiketohen me të dhënat e parashikuara.

ç) Dëmtimi i kontejnerëve 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 gatshëm për përdorim duhet të vendosen në karantinë menjëherë pas marrjes ose përpunimit (prodhimit), qoftë nga pikëpamja fizike ashtu edhe ajo administrative, derisa ato të lejohen/lirohen për përdorim ose shpërndarje.

dh) Produktet e ndërmjetme dhe barnat e papaketuar (*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 bashkë-rendimi 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 rritin ndjeshmërinë (japin reaksione).

h) Në çdo kohë, gjatë përpunimit, të gjitha materialet, kontejnerët e barnave të papaketuar (*bulk*), elementet kryesore të pajisjeve dhe, sipas rastit, ndarjet (dhomat) e përdorura, duhet të etiketohen ose të identifikohen, duke shfaqur një tregues që identifikon produktin ose materialin që po përpunohet, fuqinë e tyre (kur 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 kontejnerë, 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 (p.sh., të vendosura në karantinë, të pranuara, 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 nga zonat dhe 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 nga një 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 rritin së tepërmi ndjeshmërinë, preparatet biologjike që përmbajnë organizma të gjallë, 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, si:

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 të njëjtat ambiente, kur ka punë me fusha të ndryshme (duke i ndarë në kohë), e pasuar kjo nga pastrimi përkatës;

ii) pajisja me *air-locked*-et e përshtatshme 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 të dekontaminimit me efektivitet të provuar, pasi pastrimi joefektiv i pajisjeve është një burim i zakonshëm i përhapjes se 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 e 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 prodhimi 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 përftohet një produkt në përputhje me cilësinë e kërkuar.

c) Ndryshimet e konsiderueshme në procesin e prodhimit, duke përfshirë çdo ndryshim në pajisje ose materiale, që mund të cenojnë cilësinë e produktit dhe/ose riprodhueshmërinë e procesit, duhet t'i nënshtrohen validimit.

ç) Proceset dhe procedurat duhet t'i nënshtrohen rivalidimit 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 mes fabrikuesit dhe furnizuesit.

c) Kontejnerët duhet të verifikohen në çdo dërgesë, për moscenueshmërinë e paketimit dhe të 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 prodhimin.

d) Lëndët e para, në zonën e ruajtjes, duhet të etiketohen siç duhet (shih kreun VI, pika 6.1, paragrafi "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 (p.sh., në karantinë, në analizë, i lejuar/liruar për prodhim, i refuzuar), sipas rastit;

iv) kur është e nevojshme, një datë skadimi ose një datë pas së cilës ritestimi është i nevojshëm.

dh) Gjatë përdorimit të sistemeve të ruajtjes tërësisht të kompjuterizuar, i gjithë informacioni i mësipërm nuk duhet të jetë, domosdoshmërish, në një formë të lexueshme mbi etiketë.

e) Duhet të ekzistojnë procedura ose masa të përshtatshme për të siguruar identitetin e përmbajtjes së secilit kontejner të lëndës së parë. Kontejnerët me barna të papaketuar (*bulk*), nga të cilët janë marrë mostrat, duhet të identifikohen (shih kreun VII, pika 7.4, shkronja "c").

ë) Duhet të përdoren vetëm lëndët e para që janë lejuar/liruar nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë dhe që janë brenda afatit të përdorimit të tyre.

f) Lëndët e para duhet të përgatiten /shpërndahen vetëm nga persona të caktuar, duke ndjekur një procedurë me shkrim, për të siguruar që materialet/lëndët e duhura janë peshuar ose matur saktë në kontejnerë të pastër dhe të etiketuar, siç duhet.

g) Çdo material i përgatitur/shpërndarë, si dhe pesha ose volumi i tij, duhet të verifikohen në mënyrë të pavarur dhe kontrolli duhet të regjistrohet.

h) 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 papaketuar (*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 papaketuar duhet të ruhen në kushte të përshtatshme.

c) Proceset kritike duhet të validohen (shih "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 u kushtohet vëmendje e ngjashme, si në rastin e lëndëve të para.

b) Vëmendje e veçantë duhet t'u kushtohet materialeve të stampuara. Ato duhet të ruhen në kushte shumë të sigurta, për të penguar hyrjen e paautorizuar. Etiketat e ndara dhe materiale të tjera të lira (hapura) të stampuara duhet të ruhen dhe transportohen në kontejnerë 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 apo serie të materialeve paketuese parësore ose të stampuara duhet t'i jepet një numër specifik reference ose marke identifikimi.

ç) Materialet paketuese parësore apo të stampuara të vjetruara ose të tepërta 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'u 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 pajisjet 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 listëverifikimi (*check-list*) të përshtatshme.

c) Emri dhe numri i serisë së produktit që po trajtohet duhet të shfaqet në çdo stacion ose linjë paketimi.

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) Kontejnerët për mbushje duhet të jenë të pastër para mbushjes. Duhet t'u kushtohet vëmendje shmangies dhe heqjes së ndotësve, si p.sh., copëzave të xhamit dhe të 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 keqetiketim.

e) Për të kryer siç duhet operacionin e stampimit (p.sh., numrat e serive, datat e skadencës), që bëhet veçmas ose gjatë paketimit, ai duhet të verifikohet dhe të regjistrohet. Duhet t'i kushtohet vëmendje stampimit me dorë. Ai duhet të riverifikohet në intervale të rregullta.

ë) Duhet të bëhet kujdes i veçantë gjatë përdorimit të etiketave të ndara dhe gjatë kryerjes së mbishtypshkrimeve jashtë linje. 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 të punojnë siç duhet.

g) Informacioni i shtypshkruar dhe i stampuar mbi materialet paketuese 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:

i) e pamjes së 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) e funksionimit të duhur të monitorëve të linjës;

vi) që mostrat që hiqen nga linja e paketimit të mos 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. Për këtë operacion duhet të ruhen dokumente të hollësishme.

i) Çdo mospërputhje e dukshme ose e pazakontë, e vërejtur gjatë bashkërendimit të sasisë së barnave të

papaketuar (*bulk)*, materialeve paketuese të stampuara dhe numrit të njësive të prodhuara duhet të shqyrtohet dhe të shpjegohet kënaqshëm para lejimit/lirimit të tyre.

j) Pas përfundimit të një operacioni paketimi, çdo material paketues me kod serie, i cili nuk është përdorur, duhet të shkatërrohet dhe ky proces duhet të regjistrohet. Duhet të ndiqet një procedurë e dokumentuar nëse materialet e stampuara, të pakoduara, kthehen në stok.

6.5.3 Barnat e gatshëm për përdorim

a) Barnat e gatshëm 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 gatshëm për përdorim dhe i dokumentacionit përkatës, që nevojitet para lejimit/lirimit të barit për shitje, "përshkruhen në kreun VII, "Kontrolli i cilësisë".

c) Barnat e gatshëm 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 ripërd-oruara 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'u kthehen furnizuesve ose, sipas rastit, të ripërpunohen ose shkatërrohen. Cilado masë që do të merret duhet të miratohet dhe të 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 cenohet, 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 i 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 prodhimit, 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 cilin 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 (mbikëqyrja) 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 ruajtjeje që ai 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 ndërmarrë duhet të dokumentohet në mënyrën e duhur.

KREU VII
KONTROLLI I CILËSISË

7.1 Kërkesat për kontrollin e cilësisë

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

a) Çdo mbajtës i një autorizimi prodhimi 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 të ketë në dispozicion një ose disa laboratorë të kontrollit.

b) Detyrat kryesore të përgjegjësit të kontrollit të cilësisë janë përmbledhur në kreun III. Departamenti i Kontrollit të Cilësisë, në tërësi, do të ketë, gjithashtu, detyra të tjera, si vendosjen, vlerësimin dhe implementimin e të gjitha procedurave të kontrollit të cilësisë, ruajtjen e mostrave referencë të lëndëve dhe produkteve, garantimin e etiketimit të saktë të kontejnerëve të lëndëve dhe produkteve, garantimin e

monitorimit të qëndrueshmërisë së 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 IV.

b) Personeli, ambientet dhe pajisjet në laboratorë duhet t'u përshtaten detyrave të ngarkuara, sipas natyrës dhe shkallës së operacioneve fabrikuese. Përdorimi i laboratorëve të jashtëm, konform parimeve të detajuara në kreun VIII, dhe i 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 V. Një pjesë e rëndësishme e këtij dokumentacioni trajton kontrollin e cilësisë. Në Departamentin e Kontrollit të Cilësisë duhet të jenë të disponueshme, menjëherë, detajet e mëposhtme:

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 instrumenteve dhe të mirëmbajtjes së pajisjeve.

b) Çdo dokumentacion i kontrollit të cilësisë, që ka lidhje me një dokument serie, duhet të ruhet për 1 (një) vit, pas datës të skadencës së serisë dhe, të paktën, 5 (pesë) vjet pas certifikimit të fundit nga personi i kualifikuar, kur ka lidhje me regjistrin e plotësuar prej tij (shih, gjithashtu, kreun V, "Dokumentacioni", pika 5.7.4, paragrafi "ii").

c) Për disa kategori të dhënash (p.sh., rezultatet e analizave analitike, rendimentin, kontrollet mjedisore) rekomandohet që dokumentet të ruhen në mënyrë që të lejohet vlerësimi i tendencës.

ç) Në plotësim të informacionit që 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/kampioneve;

ii) pajisjet që do të përdoren;

iii) sasinë e mostrës, që duhet të merret;

iv) udhëzimet për çdo nënndarje të kërkuar të mostrës;

v) llojin dhe gjendjen e enës që do të përdoret për marrjen e mostrës;

vi) identifikimin e mostrave të marra;

vii) çdo masë paraprake për t'u pasur 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 (p.sh., fillimin ose fundin e procesit).

c) Kontejnerët (enët) e marrjes së mostrave duhet të kenë një etiketë, e cila të tregojë përmbajtjet, me numrin e serisë, datën e marrjes së mostrës dhe kontejnerët (enët) nga të cilët janë marrë mostrat.

ç) Udhëzime të mëtejshme mbi mostrat referencë dhe ruajtjen e tyre mund të paraqiten me anë të një shtojce.

7.5 Kryerja e analizave

a) Metodat analitike duhet të validohen. Të gjitha operacionet e analizës, të përshkruara në autorizimin e tregtimit, duhet të realizohen sipas metodave të miratuara.

b) Rezultatet e përfituara duhet të regjistrohen dhe të verifikohen për të garantuar përputhshmërinë me njëra-tjetrën. Çdo përllogaritje duhet të ekzaminohet 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, formëdozën;

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 përllogaritjet, dhe referencën për çdo certifikatë analize;

v) datat e analizave;

vi) inicialet e personave të cilët realizuan analizën;

vii) inicialet e personave të cilët verifikuan analizën dhe përllogaritjet, kur nevojitet;

viii) një deklarim të qartë të 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 reagjentëve laboratorikë, pajisjeve volumetrike prej qelqi, solucioneve të standardeve referencë dhe terreneve mikrobike (kulturë, media). Ato duhet të përgatiten sipas procedurave të hartuara me shkrim.

dh) Reagjentëve laboratorikë, të menduar për një përdorim të gjatë, duhet t'u bashkëngjitet data e përgatitjes dhe nënshkrimi i personit që realizoi përgatitjen. Data e skadencës e reagjentëve të paqëndrueshëm dhe terreneve mikrobike (kulturë, 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 standardizimit dhe faktori i fundit aktual.

e) Kur nevojitet, në anën e jashtme të kontejnerit (enës) duhet të tregohet data e marrjes së secilës lëndë të përdorur për kryerje analizash (p.sh., reagjentët dhe standardet referencë). Duhet të ndiqen udhëzimet e përdorimit dhe të ruajtjes. Në raste të caktuara, mund të jetë i nevojshëm realizimi i një analize identifikimi dhe/ose analiza të tjera të reagjentëve, 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 për to duhet të mbahen dokumentet e duhura ku të tregohet historiku i angazhimit të tyre.

7.6 Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë

Pas 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 (p.sh., ndryshimet në nivelet e papastërtisë ose profilit të disolucionit) 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 i përcaktimit 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 papaketuar (*bulk*). Për shembull, kur bari i papaketuar (*bulk*) ruhet për një periudhë të gjatë kohore, para se të paketohet dhe/ose transportohet nga ambientet e prodhimit drejt ambienteve të paketimit, impakti mbi qëndrueshmërinë e produktit të paketuar duhet të vlerësohet dhe të të analizohet sipas kushteve të mjedisit. Për më tepër, vëmendje duhet t'u 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

në mënyrë të vazhdueshme. Megjithatë, kur është e rëndësishme, stabiliteti i qëndrueshmërisë së produktit të riformuluar mundet, gjithashtu, të monitorohet.

c) Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të përshkruhet në një protokoll, me shkrim, sipas rregullave të përgjithshme të kreut V dhe rezultatet duhet 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 IV, dhe, nëse është e nevojshme, kjo mund të zgjerohet nëpërmjet një shtojce.

ç) Protokolli 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 të kufizohet, vetëm në parametrat e mëposhtëm:

i) numrin e serisë/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 sistemit/eve të mbylljes së kontejnerëve;

vi) intervalet e analizave (afatet kohore);

vii) përshkrimin e kushteve të ruajtjes (duhet të përdoren kushtet e standardizuara ICH për analizën afatgjatë, konform etiketimit të produktit);

viii) parametra të tjerë të aplikueshëm specifikë për barin.

d) Protokolli për programin e studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë mund të jetë i ndryshëm nga ai i studimit fillestar afatgjatë të qëndrueshmërisë, i paraqitur në dosjen e autorizimit të tregtimit, me kusht që një gjë e tillë të justifikohet dhe dokumentohet në protokoll (p.sh., frekuenca e analizave ose kur përditësohet sipas rekomandimeve të ICH-së).

dh) 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 kur nuk është prodhuar asgjë gjatë vitit në fjalë). Kur monitorimi i vazhdueshëm i qëndrueshmërisë kërkon përdorimin e kafshëve për analizë dhe kur nuk ekziston një alternativë 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.

e) Në situata të caktuara, në studimin e vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të përfshihen seri shtesë, p.sh., një studim i vazhdueshëm i qëndrueshmërisë duhet të realizohet pas 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.

ë) Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmërisë duhet t'i vihen në dispozicion personelit kryesor dhe, në veçanti, personit/ave të kualifikuar. Kur studimet e vazhdueshme të qëndrueshmërisë realizohen në një filial tjetër (jo në filialin e prodhimit të barit të papaketuar (*bulk*) ose barit të gatshëm për përdorim), duhet të ekzistojë një marrëveshje me shkrim ndërmjet palëve të interesuara. Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmërisë, në filialin e prodhimit, duhet të jenë të disponueshme për t'u rishikuar nga ana e autoritetit kompetent.

f) Tendencat jotipike 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 IX të PMF-së të barnave dhe në konsultim me autoritetet kompetente përkatëse.

g) Duhet të hartohet me shkrim dhe të ruhet një përmbledhje e të gjitha të dhënave të grumbulluara, përfshirë çdo konkluzion të përkohshëm mbi programin. Përmbledhja në fjalë duhet t'i nënshtrohet rishikimit periodik.

KREU VIII
ANKESAT DHE TËRHEQJA E PRODUKTIT

8.1 Ankesat

Me qëllim parandalimin e të gjitha pasigurive, duhet të ekzistojë një sistem për tërheqjen, menjëherë dhe në mënyrë efektive, nga tregu, të produkteve të njohura ose të dyshuara si difektoze. Nëse ekziston një dyshim i arsyeshëm që produkti/bari, në kushte normale përdorimi, është i dëmshëm apo ka mungesë

efikasiteti terapeutik, që balanca përfitim-dëm nuk është pozitive ose që përmbajtja sasiore dhe cilësore nuk është ajo e deklaruara, autoritetet kompetente mund të anulojnë ose të ndryshojnë një autorizim tregtimi. Kjo mund të bëhet edhe kur është arritur në përfundimin se nuk janë rritur rezultatet terapeutike prej barit, sepse efikasiteti terapeutik është i pamjaftueshëm.

Furnizimi me barna është i ndaluar dhe ato tërhiqen nga tregu nëse ekziston një dyshim i arsyeshëm, 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 autorizuara për përdorimin e barit;

ç) përmbajtja sasiore dhe cilësore nuk është ajo e deklaruara;

d) kontrollet mbi barnat dhe/ose mbi përbërësit dhe kontrollet në një fazë të ndërmjetme të procesit të prodhimit nuk janë kryer ose nëse disa kërkesa apo detyrime të tjera, në lidhje me dhënien e autorizimit të prodhimit, nuk janë përmbushur.

Autoritetet kompetente duhet të japin arsyen ku bazohen kur ndërmarrin veprime për tërheqjen apo ndalimin e furnizimit, si dhe për anulimin ose ndryshimin 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 për masat që do të merren. 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 ekzistojnë procedura me shkrim që të 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. Duhet të shqyrtohen, në veçanti, seritë e tjera, të cilat mund të përmbajnë seri defektoze të ripunuara.

d) Të gjitha vendimet dhe masat e ndërmarra, si pasojë e një ankese, duhet të regjistrohen dhe të paraqiten në dokumentet e serisë korresponduese.

dh) Dokumentet e ankesave duhet të rishikohen rregullisht, për çdo problem specifik apo të përsëritur, që kërkon vëmendje dhe, mundësisht, tërheqjen e produkteve të hedhura në treg.

e) Duhet të kushtohet një vëmendje e veçantë 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 pas prodhimit defektoz të mundshëm, përkeqësimit të produktit, zbulimit të falsifikimit apo çdo problemi tjetër serioz të cilësisë së një produkti/bari.

8.2 Tërheqjet

a) Një person duhet të përcaktohet si përgjegjës për zbatimin dhe koordinimin e tërheqjeve dhe duhet të mbështetet me personelin e nevojshëm për të trajtuar të gjitha aspektet e tërheqjeve, sipas nivelit të duhur 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 tërheqjeje.

c) Veprimet tërheqëse duhet të jenë në gjendje të nisin menjëherë dhe në çdo kohë.

ç) Të gjitha autoritetet kompetente (autoritetet rregullatore të barnave) të të gjitha vendeve, në të cilat mund të jenë shpërndarë produktet, duhet të informohen menjëherë nëse produktet mendohet të tërhiqen, sepse janë apo dyshohen si produkte defektoze.

d) Dokumentet e shpërndarjes duhet t'u vihen në dispozicion, menjëherë, personit/ave përgjegjës për tërheqjet dhe duhet të përmbajnë informacion të mjaftueshëm për grosistët/distributorët dhe blerësit që furnizohen drejtpërsëdrejti (adresat, numrat e telefonit dhe/ose të faksit gjatë dhe jashtë orarit të punës, seritë dhe sasitë e dorëzuara), përfshirë të dhëna mbi produktet e eksportuara dhe mostrave mjekësore.

dh) Produktet/barnat e tërhequr duhet të identifikohen dhe të ruhen veçmas, në një ambient të sigurt, në pritje të një vendimi mbi fatin/destinacionin e tyre.

e) Zhvillimi i procesit të tërheqjes duhet të regjistrohet dhe për të duhet të hartohet 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 IX
VETINSPEKTIMI

9.1 Qëllimi

Vetinspektimet duhet të kryhen me qëllim monitorimin e zbatimit dhe pajtueshmërinë me parimet e PMF-së së 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 e tërheqjeve dhe vetinspektimi duhet të shqyrtohen në interval, sipas një programi të rregulluar paraprakisht, me qëllim verifikimin e pajtueshmërisë së tyre me parimet e sigurimit të cilësisë.

b) Vetinspektimet duhet të kryhen në mënyrë të pavarur dhe të hollësishme, nga personi/at kompetentë, të caktuar nga kompania. Auditet e pavarura, nga ekspertë të jashtëm mund të jenë, gjithashtu, të dobishme.

c) Të gjitha vetinspektimet duhet të regjistrohen. Raportet duhet të përmbajnë të gjitha vërejtjet e bëra gjatë inspektimeve dhe, sipas rastit, edhe propozimet për masa korrigjuese. Deklaratat për masat e marra me pas duhet të regjistrohen, gjithashtu.

KREU X
INSPEKTIMI

10.1 Komisioni për verifikimin e kushteve të prodhimit të barnave (KVKPB):

a) KVKPB-ja inspekton fabrikuesin për të verifikuar përmbushjen e kërkesave për prodhimin e barnave;

b) KVKPB-ja kryen inspektime me njoftim paraprak, duke paraqitur te subjekti që do të inspektohet planin e kontrollit dhe kohëzgjatjen paraprake të inspektimit;

c) KVKPB-ja kryen inspektime periodike, jo më pak se një herë në dy vjet. Nëpërmjet tyre verifikohet vazhdimësia e përmbushjes së kërkesave për prodhimin e barnave dhe zbatimi i rregullores së PMF-së së barnave;

ç) KVKPB-ja inspekton fabrikuesin e barnave dhe çdo laborator ose çdo fabrikë të kontraktuar prej tij;

d) KVKPB-ja, pas çdo inspektimi, nxjerr një raport, përmbajtja e të cilit i komunikohet fabrikuesit që ka qënë objekt i inspektimit. Në raport duhet të shprehen qartë qëllimi i inspektimit dhe konkluzioni i dalë prej tij;

dh) Kur nuk plotësohen kërkesat për prodhimin e barnave, lihet një afat prej 30 ditësh për plotësimin e tyre. Nëse edhe pas këtij afati kërkesat nuk janë plotësuar, KVKPB-ja i propozon ministrit të Shëndetësisë heqjen e autorizimit të prodhimit.

10.2 Agjencia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore (AKBPM)

a) AKBPM-ja inspekton fabrikuesin për zbatimin, në mënyrë korrekte, të informacionit të deklaruar në dosjen e regjistrimit të barit, të pranuar prej saj.

b) AKBPM-ja kryen inspektime me/pa njoftim paraprak, duke paraqitur te subjekti që do të inspektohet planin e kontrollit.

Inspektimet e saj mund të përfshijnë:

i) kontrollin e zbatimit të formulave të prodhimit, të deklaruara;

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 papaketuar dhe barnave të gatshëm për përdorim;

vi) kontrollin e etiketimit;

vii) kontrollin e dokumenteve të prodhimit të serisë.

c) Marrja e mostrave mund të bëhet për:

i) lëndët e para dhe ndihmëse, të përdorura;

ii) barnat e gatshëm për përdorim, të mjaftueshëm, të paktën, për dy analiza të plota. Kur mostrat e barnave të gatshëm për përdorim janë marrë nga tregu, mund t'i kërkohen kompanisë mostrat e lëndëve të para dhe ndihmëse, të përdorura;

iii) mostra etiketash ose materialesh paketuese të ndryshme.

10.3 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 (pesë) ditësh pune.

KREU XI
AUTORIZIMI I PRODHIMIT

11.1 Autorizimi i prodhimit të barnave

a) Të gjithë prodhuesit e barnave në Republikën e Shqipërisë duhet të pajisen me "Autorizimin e Prodhimit", të lëshuar nga ministri i Shëndetësisë, me një afat vlefshmërie dyvjeçar. Ky autorizim kërkohet pavarësisht nëse barnat e prodhuar janë të destinuar për eksport.

b) Autorizimi, i përmendur në shkronjën "a", kërkohet për prodhimin e plotë e të pjesshëm si dhe për proceset e ndryshme të ndarjes, paketimit dhe prezantimit të barnave.

c) Ky autorizim nuk kërkohet për përgatitjen, ndarjen, ndryshimet në paketim ose prezantim, nëse këto procese kryhen vetëm për shpërndarjen me pakicë nga farmacistët.

ç) Autorizimi, i përmendur në shkronjën "a", kërkohet edhe në rastet kur barnat e importuara u nënshtrohen proceseve të tjera të prodhimit.

d) Për të marrë "Autorizimin e prodhimit", kërkuesi duhet të përmbushë, kërkesat e mëposhtme:

i) Të specifikojë format farmaceutike që duhet të prodhohen ose të importohen dhe vendin ku ato prodhohen dhe/ose kontrollohen;

ii) Të ketë në dispozicion për prodhimin ose importimin, mjedise të përshtatshme e të mjaftueshme, pajisje teknike dhe mjete kontrolli që përmbushin kërkesat ligjore, në lidhje me prodhimin, kontrollin dhe ruajtjen e barnave;

iii) Të ketë në dispozicion të tij një drejtues teknik, i cili duhet të jetë një farmacist me eksperiencë;

iv) Të ketë në dispozicion të prodhimit, të paktën, një person të kualifikuar, i cili, para lejimit/lirimit të çdo serie, të certifikojë, në një regjistër ose një dokument të barasvlershëm 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.

dh) "Autorizimi i prodhimit" lëshohet nga ministri i Shëndetësisë, sipas propozimit të bërë nga grupi i ekspertëve të komisionit për verifikimin e kushteve të prodhimit të barnave në Republikën e Shqipërisë, bazuar në raportin e inspektimit të tij, pas pajisjes me licencën e posaçme të ushtrimit të veprimtarisë.

e) Autorizimi zbatohet vetëm për ambientet e përcaktuara në kërkesë, si dhe për barnat dhe format, farmaceutikë e përcaktuar në të.

ë) Afati kohor për marrjen e "Autorizimit të prodhimit" është 60 (gjashtëdhjetë) ditë nga data e aplikimit. Kërkuesi, së bashku me kërkesën, duhet të paraqesë edhe licencën e ushtrimit të veprimtarisë. Nëse zotëruesi i "Autorizimit të prodhimit" kërkon një ndryshim, në ndonjë nga kërkesat e përcaktuara në shkronjën "d", koha për procedurën, lidhur me këtë kërkesë, nuk i kalon 30 (tridhjetë) ditë.

f) Zotëruesi i "Autorizimit të prodhimit" është i detyruar, të paktën, që:

i) të ketë në dispozicion shërbimet e personelit, që përmbushin kërkesat ligjore ekzistuese në lidhje me prodhimin dhe kontrollin e cilësisë së barnave të prodhuar;

ii) të njoftojë, paraprakisht, autoritetet kompetente për çdo ndryshim që ai mund të dojë të bëjë në lidhje me kërkesat, sipas shkronjës "d". Autoritetet kompetente, në çdo rast, informohen menjëherë nëse personi i kualifikuar, i përmendur në shkronjën "d", është zëvendësuar papritur;

iii) të lejojë për kontroll, në çdo kohë, në mjediset e tij, komisionin për verifikimin e kushteve të prodhimit të barnave, si dhe inspektorët e Agjencisë Kombëtare të Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore.

iv) t'u mundësojë personelit kryesor dhe personave të kualifikuar të kryejnë detyrat e tyre teknike-profesionale;

v) të respektojë parimet dhe udhëzimet e praktikës së mirë të prodhimit dhe të ruajtjes së barnave.

FJALOR I TERMAVE

"Përkufizimet e dhëna më poshtë aplikohen për fjalët e përdoruara në rregulloren "Për praktikën e mirë të prodhimit 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 **(licencë produkti, certifikatë regjistrimi)** marketing authorization (product licence, registration certificate	Një dokument ligjor lëshuar nga autoriteti kompetent rregullator i barnave (AKBPM) 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 me 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 papaketuar duhet të kalojë për t'u bërë bar i gatshëm për përdorim, duke përfshirë mbushjen dhe etiketimin. Shënim. Mbushjet sterile nuk duhet, detyrimisht, të konsiderohen si pjesë e paketimit, ato konsiderohen bar i papaketuar, i mbushur në kontejnerët (enët) parësore, që nuk janë paketuar përfundimisht.
Autoritet Kompetent	Nënkupton Ministrinë e Shëndetësisë dhe Agjencinë Kombëtare të Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore.
Bar i papaketuar bulk product	Çdo produkt, i cili ka përfunduar të gjitha etapat e prodhimit, 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 të furnizuar nga një fabrikues, në përgjigje të një kërkese të veçantë ose porosie. Një ngarkesë mund të përmbajë një ose më shumë lloje paketimesh ose kontejnerë dhe mund të përfshijë materiale që i përket më shumë se një serie.
Dokumentet e prodhimit të serisë batch records	Të gjitha dokumentet e lidhura me prodhimin e një serie të barit të papaketuar (*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 prodhimit".
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 te 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 së 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 standarde.
Kontaminim i kryqëzuar cross contamination	Ndotja e një lënde ose një produkti me një lëndë ose produkt tjetër.
Kontrolli në proces in-proces control	Verifikimet e kryera gjatë prodhimit për të monitoruar dhe, nëse është e nevojshme, për të rregulluar 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 te 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 paketuese, produktet e ndërmjetme, bari i papaketuar (*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: a) 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; b) bimore, si p.sh., mikroorganizmat, bimët, pjesët e bimës, sekrecione të bimës, ekstrakte; c) kimike, si p.sh., elementet, të cilat natyrisht gjenden në lëndët kimike dhe produktet kimike, të cilat përftohen nga ndryshimet kimike ose sintezat.
Lejimi/lirimi release	Autorizimi ose dhënia e së drejtës për përdorim ose për shitje, sipas rastit.
ICH International Conference on Harmonisation.	Më 1990-n 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.*
Numër serie batch number (or lot number)	Një kombinim i veçantë numrash dhe/ose germash të cilat identifikojnë një seri në mënyrë specifike.
Operacione kritike critical operation	Një operacion në procesin e prodhimit, 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 (mjekësore) të përgjithshme dhe të aplikuar; - Fiziologji; - Mikrobiologji; - Farmakologji; - Teknologji farmaceutike;

	- Toksikologji; - Farmakognozi (studim i përmbajtjes dhe i efekteve të lëndëve aktive natyrale me origjinë bimore dhe shtazore) b) Personi i kualifikuar duhet të ketë eksperiencë 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.
Procedurë procedurës	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 standarde të Punës (PSP) standard operating procedure (SOP)	Një procedurë e shkruar dhe e autorizuar që jep udhëzime për kryerjen e operacioneve jo detyrimisht specifike për një produkt ose material të dhënë p.sh., operacionet e pajisjeve, mirëmbajtjes dhe pastrimit, validimit, pastrimit të ambienteve 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 përgatitjen 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 prodhimit, përpara se të bëhen bar i papaketuar.
Ripërdorim recovery	Futja në përdorim të plotë ose të pjesshëm, të serive të mëparshme me cilësinë e kërkuar në një seri tjetër në një fazë të përcaktuar të prodhimit. Ajo përfshin heqjen e papastërtive nga mbetjet papastërtive nga mbetjet për të përfituar një lëndë të pastër ose rikthimin në gjendjen fillestare të materialeve të përdoruara 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 me shumë operacioneve plotësuese.
Specifikimet specifications	Specifikimet duhet të përshkruajnë hollësisht kërkesat me të cilat duhet të përputhen produktet ose materialet e përdorura ose të përftuara gjatë prodhimit. Ato shërbejnë si bazë e vlerësimit të cilësisë.
Steriliteti sterility	Sterilitet është mungesa e organizmave të gjallë. Kushtet e testit të sterilitetit janë dhënë në Farmakopenë Evropiane.
Sistem system	Është përdorur në kuptimin e modelit rregullues të aktiviteteve ndërvepruese dhe teknikave të cilat janë bashkuar për të formuar një organizim të tërë.
Sistem kompjuterik computerized 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 paketuese 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 prodhimit 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 prodhimit 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.*
Tërheqje 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 ambienti 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 ambientit mund të përcaktohen në një guidë shtesë për prodhimin e barnave sterilë.
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).
Regjistër Logbook	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.