

RREGULLORE

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

Kreu 1 Parimet e përgjithshme

Qëllimi

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

1.2 Fabrikimi

a. Operacionet e ndryshme të fabrikimit kryhen në përputhje me udhëzimet dhe procedurat e paracaktuara, dhe në përputhje me PMF-në e barnave. Për kontrollet në proces shfrytëzohet informacion i përshtatshëm dhe i mjaftueshëm. Të gjitha devijimet nga procesi dhe defektet e produktit/barit dokumentohen dhe shqyrtohen plotësisht.

b. Fabrikuesi merr masa të përshtatshme teknike dhe organizative për të evituar kontaminimin e kryqëzuar dhe përzierjet e produkteve.

c. Për çdo prodhim të ri ose modifikim të rëndësishëm të një procesi fabrikimi bëhen validimet e nevojshme. Fazat kritike të proceseve të fabrikimit ri-validohen rregullisht.

1.3 Përputhshmëria me praktikën e mirë të fabrikimit

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

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

1.4 Respektimi i autorizimit të tregtimit

a. Fabrikuesi siguron se operacionet fabrikuese të barnave për përdorim njerëzor për të cilat është lëshuar një autorizim tregtimi, kryhen në përputhje me informacionin e dhënë në dosjen e regjistrimit të pranuar nga QKKB-ja. Nëse nevojitet një ndryshim në dosjen e regjistrimit të barnave, kërkesa për ndryshim paraqitet dhe miratohet të autoriteti që e ka lëshuar autorizimin e tregtimit.

b. Fabrikuesi rishikon dhe përditëson rregullisht metodat e fabrikimit, bazuar në arritjet me të fundit të shkencës dhe teknikes.

1.5 Kontrolli i cilësisë

a. Fabrikuesi krijon dhe mirëmban një sistem kontrolli të cilësisë nën autoritetin e një personi që ka kualifikimet e nevojshme dhe është i pavarur nga prodhimi. Ky person ka në dispozicionin e tij, një ose me shume laboratorë të kontrollit të cilësisë me personelin dhe pajisjet e përshtatshme për të kryer kontrollet dhe analizat e nevojshme të lendeve të para, materialeve paketuuese, produkteve të ndërmjetme dhe të barnave të gatshme për përdorim.

b. Për barnat e prodhuara në vend, duke përfshirë ato të importuara nga vendet e tjera mund të shfrytëzohen laboratorët e kontraktuar nëse janë autorizuar në përputhje me piken 1.12 të kësaj Rregulloreje.

c. Gjate kontrollit të fundit, të barit të gatshëm për përdorim, para

lejimit/lirimit për shitje apo shpërndarje, sistemi i kontrollit të cilësisë përveç analizave analitike, merr parasysh edhe informacionin baze si: kushtet e fabrikimit, rezultatet e kontroleve në proces, kontrollin e dokumentacionit të fabrikimit dhe përputhshmërinë e produktit me specifikimet e tij, duke përfshirë edhe paketimin përfundimtar.

ç. Mostrat e çdo serie të barit të gatshëm për përdorim njerëzor, ruhen të paktën një vit pas datës së skadencës.

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

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

1.6 Sistemi i garantimit/sigurimit të cilësisë

Fabrikuesi krijon dhe zbaton një sistem të efektshëm të garantimit/sigurimit të cilësisë farmaceutike, duke përfshirë pjesëmarrjen aktive të drejtuesve dhe personelit të sektorëve të ndryshëm.

1.7 Vetë-inspektimi

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

1.8 Inspektimi

Inspektimet e kryera kanë të bëjnë kryesisht me:

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

1.9 Personeli

a. Në çdo repart prodhimi, fabrikuesi duhet të ketë një numër të mjaftueshëm personeli kompetent dhe të kualifikuar në mënyrë të përshtatshme në dispozicion të tij për të arritur objektivat e garantimit/sigurimit të cilësisë farmaceutike.

b. Detyrat e personelit drejtues dhe mbikëqyrës, duke përfshirë personat e kualifikuar, përgjegjës për zbatimin e PMF-së të barnave, përcaktohen në përkrahjet e punës. Marrëdhëniet e tyre hierarkike përcaktohen në një organigramë. Përkrahjet e punës dhe organigrama aprovohen në përputhje me procedurat e brendshme të fabrikuesit.

c. Personelit të përmendur në pikën "b" duhet t'i jepet autoritet i mjaftueshëm për të ushtruar përgjegjësitë e tij me korrektesë.

ç. Personeli duhet të marrë trajnim fillestar dhe të vazhduar, duke mbuluar veçanërisht teorinë dhe zbatimin e konceptit të

garantimit/sigurimit të cilësisë dhe PMF-së të barnave.

d. Programet e higjenës përshtaten për aktivitetet që kryhen. Këto programe përfshijnë procedurat në lidhje me shëndetin, praktikën e higjenës dhe veshjen e personelit.

1.10 Ambientet dhe pajisjet

a. Ambientet dhe pajisjet fabrikuese projektohen, ndërtohen, adaptohen dhe mirëmbahen për t'iu përshtatur operacioneve të synuara.

b. Ambientet dhe pajisjet fabrikuese projektohen, vendosen dhe përdoren në mënyrë të tillë që të minimizojnë rrezikun e gabimit, për të lejuar larje dhe mirëmbajtje të efektshme me qëllim që të mënjanohet kontaminimi, kontaminimi i kryqëzuar dhe në përgjithësi cdo efekt tjetër negativ në cilësinë e produktit/barit.

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

1.11 Dokumentacioni

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

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

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

1.12 Puna e kontraktuar

a. Çdo operacion fabrikimi ose operacion i lidhur me të që kryhet në bazë të një kontrate të jetë objekt i një kontrate me shkrim.

b. Kontrata përcakton qartë përgjegjësitë e secilës palë, dhe shpjegon në veçanti, respektimin e PMF-së të barnave që duhet të ndiqet nga pranuesi i kontratës dhe mënyrën nëpërmjet së cilës Personi i Kualifikuar përgjegjës për certifikimin e cdo serie duhet të përmbushë përgjegjësitë e tij.

c. Pranuesi i kontrates, ne lidhje me punen qe i eshte ngarkuar atij, nuk nen-kontrakton asnje person tjetër pa autorizimin me shkrim nga dhenesi i kontrates.

ç. Pranuesi i kontrates respekton parimet dhe udhezimet e PMF-se te barnave dhe u nenshtrohet inspektimeve te kryera nga KVKFB-ja dhe QKKB-ja ne perputhje me rregulloren e inspektimit.

1.13 Ankesat dhe terheqja e produktit/barit

Ne rastin e barnave te gatshme per perdorim fabrikuesi zbaton nje sistem per regjistrimin dhe rishikimin e ankesave se bashku me nje sistem te efektshem te terheqjes se menjehereshme dhe ne cdo kohe te barnave nga rrjeti i shperndarjes. Cdo ankese ne lidhje me nje defekt regjistrohet dhe shqyrtohet nga fabrikuesi. Fabrikuesi informon autoritetet kompetente per cdo defekt, qe mund te rezultojë me nje terheqje apo kufizim te pazakonte ne furnizim, dhe per sa te jete e mundur te tregojë vendet e destinacionit.

1.14 Etiketimi

Ne rastin e nje bari per qellim kerkimor, etiketimi do te jete i tille qe te sigurojë mbrojtjen e subjektit dhe gjurmimin/gjetjen, per te mundesuar identifikimin e produktit/barit dhe proves, dhe per te lehtesuar perdorimin e duhur te barit per qellim kerkimor.

Kreu 2

Sistemi i Cilësisë Farmaceutike

2.1 Parimet

Mbajtësi i Autorizimit të Fabrikimit duhet të fabrikojë barna në mënyrë 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 zbatuar me korrektësi, i cili nga ana e tij inkorporon Praktikën e Mirë të Fabrikimit 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 dhe 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 Fabrikimit dhe Administrimit të Rrezikut të Cilësisë janë të ndërlidhura. Ata 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 mbetet një koncept i gjerë i cili mbulon të gjitha çështjet që ndikojnë në mënyrë individuale apo të përbashkët mbi cilësinë e produktit. Ai mbetet shumica 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 përfshin Praktikën e Mirë të Fabrikimit të barnave.

b. Praktika e Mirë e Fabrikimit 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 tregëtare, 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 inkorporojnë parimet e duhura të menaxhimit të rrezikut (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.

d. 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 Fabrikimit;

(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 fabrikimin, furnizimin dhe përdorimin e lëndëve të para dhe 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 dhe kontrolli efektiv për performancën e procesit dhe cilësinë e produktit.

(ix) Rezultatet e monitorimit të produktit dhe proceseve merren parasysh në lirim të 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, përfshi 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 paparamenduara 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 shkak apo shkaqet rrënjësore të vërteta nuk mund të përcaktohen, duhet të merret në konsideratë identifikimi i shkaqeve më të mundshme 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 tu siguruar që procesi, procedurat, apo gabimet apo problemet sistematike, në qoftë se janë të pranishme, nuk janë anashkaluar. Në varësi të rezultateve të hetimeve duhet të identifikohen dhe ndërmerren veprimet korigjuese 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 çertifikuar 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) Egzistojnë masa të kënaqshme për të garantuar, sa të jetë e mundur, që barnat ruhen, shpërndahen dhe në vijim trajtohen në mënyrë të tillë që cilësia të ruhet gjatë gjithë afatit të përdorimit të tyre;

(xvi) Egziston një procedure për vetë-inspektim dhe/ose auditimin e cilësisë e cila vlerëson rregullisht efikasitetin dhe aplikueshmërinë e Sistemit të Cilësisë Farmaceutike.

dh. 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 të gjithë kompaninë. Drejtimi dhe pjesëmarrja aktive e administratës së lartë në Sistemin e Cilësisë Farmaceutike është thelbësor. Ky drejtim duhet të sigurojë mbështetje dhe angazhim të stafit në të gjitha nivelet dhe njësitë brenda kompanisë për Sistemin e Cilësisë Farmaceutike.

e. 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.

ë. Sistemi i Cilësisë Farmaceutike duhet të përcaktohet dhe dokumentohet. Duhet të krijohet një Manuali i Cilësisë ose ndonjë dokumentacion ekuivalent, i cili duhet të përmbajë një përshkrim të sistemit të administrimit të cilësisë duke përfshirë përgjegjësitë administrative.

2.3 Praktika e Mirë e Fabrikimit (PMF) të barnave

PMF-ja e barnave është ajo pjesë e Garantimit/sigurimit të Cilësisë e cila garanton që produktet prodhohen dhe kontrollohen në vazhdimësi sipas standarteve të përshtatshme të cilësisë për përdorimin e synuar të tyre dhe siç parashikohet nga Autorizimi i Tregtimit, 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 fabrikimit janë të përcaktuara në mënyrë të qartë, të rishikuara sistematikisht në dritën e përvojës dhe që kanë treguar mundësinë e fabrikimit të barnave në përputhshmëri me cilësinë e kërkuar dhe në pajtueshmëri me specifikimet e tyre;

b. Fazat kritike të proceseve të fabrikimit dhe ndryshimet e rëndësishme nga procesi, janë të validuara;

c. Janë siguruar të gjitha lehtësirat e nevojshme për zbatimin e PMF-së të barnave duke përfshirë:

i. personelin e kualifikuar dhe trajnuar siç duhet;

ii. ambiente dhe hapësira të përshtatshme;

iii. pajisje dhe shërbime të përshtatshme;

iv. lëndët/materiallet, kontenierët 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 qartë, specifikisht të aplikueshme;

d. Procedurat të kryhen në mënyrë të saktë dhe operatorët të jenë të trajnuar për një veprim të tillë;

dh. Gjatë fabrikimit të mbahen dokumente me shkrim ose me anë të pajisjeve regjistruese, të cilat vërtetojnë se janë marrë të gjitha hapat e kërkuara nga procedurat dhe udhëzimet e përcaktuara dhe që cilësia dhe sasia e produktit përkon me pritshmërinë.

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 korigjuese dhe parandaluese.

ë. Dokumentet e fabrikimit duke përfshirë shpërndarjen, të cilat mundësojnë ndjekjen e historikut të plotë të serisë, të ruhen në një formë të hollësishme dhe të disponueshme;

f. Shpërndarja (me shumicë) e produkteve të minimizoj çdo rrezik ndaj cilësisë së tyre dhe të marrë në konsideratë Praktikën e Mirë të Shpërndarjes;

g. Egziston një sistem për të tërhequr nga shitja apo furnizimi çdo seri të produktit;

h. Kontrollohen ankesat mbi produktet e tregtuara, shqyrtohen shkaqet e defekteve në cilësi dhe të ndërmerren masat e duhura në lidhje me produktet defektoze dhe të parandalohet përsëritja.

2.4 Kontrolli i Cilësisë

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

Kërkesat bazë të Kontrollit të Cilësisë përfshijnë:

a. Pajisjet e duhura, personelin e trajnuar dhe procedura të miratuara për marrjen e mostrave, inspektimin dhe analizimin e lëndëve të para, materialeve paketuese, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk), barnave të gatshme për përdorim dhe kur nevojitet për monitorimin e kushteve mjedisore për qëllime të PMF-së të barnave;

b. Mostrat e lëndëve të para, materialeve paketuese, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk), barnave të gatshme për përdorim të merren nga personeli i miratuar, nëpërmjet metodave të miratuara;

c. Validimin e metodave të analizave ;

ç. Dokumentet mbahen me shkrim dhe/ose me anë të pajisjeve regjistruese, 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 gatshme për përdorim përmbajnë principe aktive të cilat përputhen me përbërjen cilësore dhe sasiore të dhenë në Autorizimin e Tregtimit ose autorizimin e studimit klinik, janë të pastërtirë së kërkuar, janë ambalazhuar 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 pa paketuara (bulk) dhe barnave të gatshme për përdorim, për ti vlerësuar formalisht përkundrejt specifikimeve. Vlerësimi i produktit përfshin një

rishikim dhe vlerësim të dokumentacionit përkatës dhe një vlerësim të devijimeve nga procedurat e specifikuar;

e. Asnjë seri e produktit nuk lejohet/lirohet për shitje apo furnizim pa certifikimin paraprak nga Personi i Kualifikuar që përcakton se produkti në fjalë është në përputhje me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit;

ë. Mbajtjen e mjaftueshme të mostrave reference të lëndëve të para dhe produkteve për të lejuar kontrollin e tyre në të ardhmen, nëse nevojitet, dhe atë të produktit të ruajtur në paketimin e tij përfundimtar.

2.5 Rishikimi i Cilësisë së Produktit

Duhet të realizohen në mënyrë periodike rishikime të rregullta ose me rrotacion të cilësisë të gjitha barnave të liçensuara (regjistruara), 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 si dhe të identifikohen produktet dhe proceset që kanë nevojë që të përmirësohen. Shqyrtime të tilla zakonisht duhet të realizohen dhe dokumentohen në bazë vjetore duke marrë parasysh rishikimet e mëparshme dhe duhet të përfshijnë të paktën:

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

b. Rishikimin e kontrolleve kritike në proces dhe rezultatet e barnave të gatshme për përdorim.

c. Rishikimin e të gjitha serive të cilat nuk kanë përmbushur specifikimet e vendosura dhe shqyrtimin e tyre.

ç. Rishikimin e të gjitha devijimeve të rëndësishme apo jokonformuese, shqyrtimin përkatës të tyre dhe efektshmërinë që ka rezultuar nga veprimet parandaluese dhe korigjuese.

d. Rishikimin e të gjitha ndryshimeve të kryera ndaj proceseve dhe metodave analitike.

dh. Rishikimin e variacioneve të Autorizimeve të Tregtimit të paraqitur/akorduar/refuzuar, përfshirë dosjet për vendet e tjera (vetëm ato të eksportit).

e. Rishikim të rezultateve të programit studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë dhe të çdo tendence të pafavorshme.

ë. Rishikimin e të gjitha kthimeve, ankesave dhe tërheqjeve që lidhen me cilësinë dhe shqyrtime e realizuara në atë periudhë.

f. Rishikimin për përshtatshmërinë e çdo procesi të mëparshëm të produktit dhe veprimeve korigjuese të pajisjeve.

g. Rishikimin e detyrimeve pas-tregtimit të barit për autorizimet e reja të tregtimit dhe variacionet e tyre,

gj. Statusin e cilësisë së pajisjeve dhe shërbimeve përkatëse, psh. të HVAC, ujit, gazrave të kompresuar etj.

h. Rishikimin e çdo marrëveshje kontraktuale të përcaktuar në Kreun 8 për të garantuar që ato janë të përditësuara.

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

Kur mbajtësi i autorizimit të tregtimit nuk është vetë prodhuesi, duhet të egzistojë një marrëveshje teknike ndërmjet palëve të ndryshme e cila përcakton përgjegjësitë respektive në krijimin e rishikimit të cilësisë. Personi i Kualifikuar përgjegjës për certifikimin përfundimtar të serisë së

bashku me mbajtësin e autorizimit të tregtimit duhet të sigurojnë që rishikimi i cilësisë është realizuar në kohë dhe është i saktë.

2.6 Administrimi i Rrezikut ndaj Cilësisë

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

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

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

b. Niveli i përpjekjes, formalitetit dhe dokumentimit të procesit të Administrimit të Riskut ndaj Cilësisë të jetë i barasvlefshëm me nivelin e riskut.

Kreu 3

Personeli

3.1 Detyrat e personelit kryesor

a. Personeli kryesor përfshin përgjegjesin e Prodhimit, përgjegjesin e Kontrollit të Cilësisë dhe Person-in/at e Kualifikuar të caktuar për këto qëllime nëse të pakten një nga dy të parët nuk është përgjegjes për detyrat e përshkruara në pikën "b" (me poshtë). Në pozicionet kryesore duhet të angazhohet personeli me kohe të plote. Përgjegjesit e Prodhimit dhe të Kontrollit të Cilësisë duhet të jenë të pavaruar nga njeri-tjetri. Në organizata/sipermarrje të mëdha, mund të jetë e nevojshme të delegohen disa nga funksionet e radhitura në pikat c, ç dhe d.

b. Detyrat e Person-it/ave të Kualifikuar mund të përmbledhen si më poshtë:

- i.* për barnat të prodhuara nga fabrikuesit vendas, një Person i Kualifikuar duhet të garantojë që secila seri prodhohet dhe analizohet/verifikohet në përputhje me legjislacionin dhe rregullat në fuqi, si dhe autorizimin e tregtimit;
- ii.* për barnat e prodhuara jashtë vendit, një Person i Kualifikuar duhet të garantojë që secila seri e importuar është nënshtruar, në vendin nga importohet, analizave të plota cilësore, analizave sasimore të të pakten të gjitha principeve aktive dhe të gjitha provat ose verifikimet e tjera të nevojshme për të siguruar cilësinë e barnave në përputhje me kërkesat e autorizimit të tregtimit.
- iii.* Një Person i Kualifikuar duhet të gërfikojë në një regjister apo dokument të barasvlefshëm, se janë realizuar të gjitha operacionet e nevojshme, dhe përpara lejimit/lirimit për tregtim secila seri e produktit përmbush sa më poshtë :

(1) çdo seri e barnave është fabrikuar dhe verifikuar në përputhje me ligjet në fuqi dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit.

(2) çdo seri e barnave ka kaluar analizat e plota cilësore dhe sasimore të të pakten 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.

(3) në të gjitha rastet, veganerisht për barnat e destinuar për tu hedhur në treg Personi i Kualifikuar duhet të gërfikojë në një regjister ose një dokument të barasvlefshëm për këto qëllime, që seria e barit është prodhuar dhe kontrolluar në përputhje me

legislacionin farmaceutik ne fuqi si dhe me kerkesat e autorizimit te tregtimit. Regjistri ose dokumenti i barasvlefshem me te perditesohet ne vazhdimesi dhe ruhet te pakten pese vjet pas gertifikimit te fundit; ai u vihet ne dispozicion autoriteteve kompetente.

Personat pergjegjes per keto detyra duhet te permbushin kerkesat e percaktuara per Personin e kualifikuar. Ata duhet te jene perhere dhe vazhdimisht ne dispozicion te mbajtesit te Autorizimit te Fabrikimit per te realizuar pergjegjesite e tyre. Pergjegjesite e tyre mund te delegohen, por vetem te Person-i/a te tjere te Kualifikuar.

c. Pergjegjesi i Departamentit te Prodhimit zakonisht permbush pergjegjesite e meposhtme:

- i.* siguron qe produktet prodhohen dhe ruhen ne perputhje me kerkesat e dokumentacionit perkates, me qellim perfitimin e cilesise se kerkuar;
- ii.* miraton udhezimet qe lidhen me operacionet e prodhimit dhe garanton implementimin rigoroz te tyre;
- iii.* siguron qe dokumentet e prodhimit jane vleresuar dhe nenshkruar nga nje person i autorizuar para se t'i percillen Departamentit te Kontrollit te Cilësisë;
- iv.* verifikon mirëmbajtjen e ambienteve dhe pajisjeve te departamentit te tij;
- v.* siguron qe jane realizuar miratimet e duhura;
- vi.* siguron qe trajnimi i kerkuar fillestar dhe i vazhdueshem i personelit te departamentit te tij realizohet dhe pershtatet sipas nevojave.

ç. Pergjegjesi i Departamentit te Kontrollit te Cilësisë zakonisht permbush pergjegjesite e meposhtme:

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

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

d. Pergjegjësité e Prodhimit dhe Kontrollit të Cilësisë zakonisht ushtrojnë disa pergjegjési të përbashkëta qe lidhen me cilësinë. Në varësi të rregulloreve në fuqi, pergjegjësité në fjalë mund të përfshijnë:

- i.* autorizimin e dokumenteve dhe procedurave të shkruara përfshirë amendimet;
- ii.* monitorimin dhe kontrollin e mjedisit të fabrikimit;
- iii.* higjenën e impiantit;
- iv.* validimin e progesit;
- v.* trajnimin;
 - vi.* miratimin dhe monitorimin e furnizuesve të lëndëve/ materialeve;

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

3.2 Trajnimi

a. Fabrikuesi siguron trajnim për të gjithë personelin detyrat e të cilëve i lidhin ata me sferat e prodhimit apo laboratorët e kontrollit (përfshirë personelin teknik, të mirëmbajtjes dhe të pastrimit) dhe për personelin detyrat e të cilit mund të ndikojnë mbi cilësinë e produktit.

b. Përveç trajnimit bazë mbi teorinë dhe PMF-në e barnave, personeli i porsa punësuar duhet të trajnohet në bazë të detyrave të caktuara. Gjithashtu duhet të sigurohet trajnimi i vazhdueshëm dhe duhet të vlerësohet periodikisht efektshmëria praktike e tij. Programet e trajnimit duhet të vihen në dispozicion, të miratuara ose nga Përgjegjësi i Prodhimit ose nga Përgjegjësi i Kontrollit të Cilësisë, sipas rastit. Të dhënat e trajnimeve duhet të ruhen.

c. Personelit të punësuar në progeset ku kontaminimi mbetet rrezik duhet t'i sigurohet trajnim i vecantë, psh. hapësirat e pastrimit apo hapësirat ku trajtohen lëndë me aktivitet të lartë, toksike, infektive dhe që rrisin ndjeshmërinë.

ç. Vizitorët apo personeli i pa trajnuar, preferohet, të mos dergohen në hapësirat e prodhimit dhe kontrollit të cilësisë. Nëse kjo është e pamundur, personave të lartpërmendur duhet t'ju jepet informacion i nevojshëm paraprakisht, veçanërisht mbi higjenën e personelit dhe veshjet mbrojtëse të parashikuara. Ata duhet të mbikëqyren nga afër.

d. Koncepti i Sigurimit të Cilësisë dhe të gjitha masat e nevojshme për kuptimin dhe implementimin e tij duhet të diskutohen në mënyrë të plotë gjatë seancave të trajnimit.

3.3 Higjena Personale

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

b. I gjithë personeli duhet të egzaminohet nga ana mjeksore para marrjes në punë. Është përgjegjësi e fabrikuesit që të jetë në dijeni dhe të japë udhëzimet e nevojshme në lidhje kushtet shëndetësore 16 të cilat mund të lidhen me cilësinë e produkteve. Mbas egzaminimit mjeksor të parë, egzaminimet kryhen sa herë që nevojiten për punën dhe shëndetin personal.

c. Duhet të ndërmerren hapa për të siguruar, aq sa është e zbatueshme, që asnjë person i prekur nga një sëmundje infektive apo që ka plagë në sipërfaqen e ekspozuar të trupit, të mos angazhohet në fabrikimin e barnave.

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

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

dh. Duhet të mënjanohet kontakti i drejtëpërdrejtë ndërmjet duarve të personelit dhe produktit të ekspozuar si dhe me çdo pjesë të pajisjes e cila bie në kontakt me produktet.

e. Personeli duhet të udhëzohet për të përdorur pajisjet që lajnë duart.

ë. Çdo kërkesë specifike për fabrikimin e grupeve të veçanta të produkteve, psh. përgatitjet sterile, mund të parashikohen me një shtojcë.

Kreu 4

Ambientet dhe pajisjet

4.1 Ambientet

a. Ambientet duhet të vendosen në një mjedis i cili panvarësisht masave për mbrojtjen e fabrikimit, të paraqesë rrezik minimal për shkaktimin e ndotjes së materialeve ose produkteve.

b. Ambientet duhet të mirëmbahen me kujdes, duke garantuar që operacionet e riparimit dhe mirëmbajtjes të mos paraqesin ndonjë rrezik ndaj cilësisë së produkteve. Ato duhet të pastrohen dhe kur është e zbatueshme, të dezinfektohen sipas procedurave të hollësishme me shkrim.

c. Ndriçimi, temperatura, lagështia dhe ventilimi duhet të jenë të përshtatshme, të tilla që të mos kenë pasoja të padëshiruara, drejtëpërdrejt ose tërthorazi, as për barnat gjatë fabrikimit dhe ruajtjes së tyre, as në funksionimin e duhur të pajisjeve.

ç. Ambientet duhet të projektohen dhe pajisen në mënyrë të tillë që të sigurojnë mbrojtje maksimale ndaj hyrjes së insekteve ose kafshëve të tjera.

d. Duhet të merren masa për të parandaluar hyrjen e personave të pa autorizuar. Ambientet e prodhimit, ruajtjes dhe zonat e kontrollit të cilësisë nuk duhet të përdoren si rrugëkalime nga personeli që nuk punon në to.

4.1.1 Zona e prodhimit

a. Me qëllim minimizimin e ndonjë rreziku serioz mjekësor për shkak të kontaminimit të kryqëzuar, ambiente të posaçme dhe të rezervuara duhet të vihen në dispozicion për prodhimin e barnave të veçanta si për shembull materiale që rrisin ndjeshmërinë (për shembull penicilinat) ose preparatet biologjike (për shembull nga mikroorganizmat e gjallë). Prodhimi i disa produkteve shtesë si për shembull disa antibiotikë, disa hormone, disa citotoksikë, disa barna mjaft aktive dhe produkte jomjekësore nuk duhet të zhvillohet në të njëjtat ambiente. Për këto produkte, në raste të veçanta mund të pranohet në parim që të kryhet punë me fushatë në të njëjtat ambiente, me kusht që të merren masa specifike dhe të bëhen validimet e nevojshme. Fabrikimi i helmeve teknike si për shembull pesticidet dhe herbicidet nuk duhet të lejohet në ambientet e përdorura për fabrikimin e barnave.

b. Ambientet duhet të strukturohen në mënyrë të tillë që të lejojnë që prodhimi të bëhet në zonat e lidhura me rend logjik që i

korrespondojnë vijimit të operacioneve dhe niveleve të nevojshme të pastrimit.

c. Mjaftueshmëria e hapësirës së punës dhe ruajtjes së materialeve/lëndëve në proces duhet të lejojë pozicionimin e rregullt dhe logjik të pajisjeve dhe materialeve në mënyrë që të minimizojë rrezikun e konfuzionit midis barnave të ndryshme ose komponentëve të tyre për të shmangur kontaminimin e kryqëzuar dhe për të minimizuar rrezikun e mosveprimit ose aplikimit të gabuar të ndonjë prej hapave të fabrikimit ose kontrollit.

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

d. Tubacionet, pajisjet e ndriçimit, pikat e ventilimit dhe shërbime të tjera duhet të projektohen dhe lokalizohen për të shmangur krijimin e boshllëqeve (kamareve) që janë të vështira për t'u pastruar. Për sa të jetë e mundur, për qëllime mirëmbajtjeje, në to të mundësohet hyrja nga jashtë zonave të prodhimit.

dh. Kullimet duhet të jenë të përmasave të mjaftueshme dhe të kenë kanale me prita. Kanalet e hapura duhet të shmangen sa herë që të jetë e mundur, por nëse është e nevojshme, ato duhet të jenë të cekëta për të lehtësuar pastrimin dhe dizinfektimin.

e. Zonat e prodhimit duhet të ventilohen efektivisht, me pajisje të kontrollit të ajrit (duke përfshirë temperaturën dhe kur është e nevojshme, lagështirën dhe filtrimin) të përshtatshme si për produktet e trajtuara, ashtu dhe për operacionet e ndërmarra brenda tyre dhe për mjedisin e jashtëm.

ë. Peshimi i lendeve të para zakonisht duhet të kryhet në një dhomë të ndarë, të projektuar për këto qëllime.

f. Në rastet kur krijohen pluhura (për shembull gjatë operacioneve të marrjes së mostrave, peshimit, perzierjes dhe perpunimit, 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 perzierjet ose kontaminimin e kryqëzuar.

gj. Zonat e prodhimit duhet të jenë të ndriçuara mirë, veçanërisht gjatë kryerjes së kontrolleve vizuale të drejtperdrejta.

h. Kontrollat në proces mund të kryhen brenda zonave të 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: lendeve të para dhe materialeve të paketuara, produkteve të ndërmjetme, barnave të pa paketuara (bulk) dhe barnave të gatshme për përdorim, produkteve në karantine, të lejuara/liruara për tregtim, të kundërshtuara, të kthyera ose të tërhequra.

b. Zonat e ruajtjes duhet të projektohen ose përshtaten për të siguruar kushte të mira ruajtjeje. Në veganti, ato duhet të jenë të pastra dhe të thata dhe të mirëmbahen brenda kufijve të pranueshëm të temperaturave. Kur kërkohen kushte të veganta ruajtjeje (për shembull temperaturë, lagështie) këto duhet të sigurohen, verifikohen dhe monitorohen.

c. Platformat marrese dhe derguese duhet te mbrojne materialet dhe produktet nga kushtet atmosferike. Zonat e marrjes duhet te projektohen dhe pajisen per te lejuar kontenieret e materialeve qe vijne te pastrohen para magazinimit, nese eshte e nevojshme.

g. Kur karantina siguron ruajtjen ne zona te ndara, keto zona duhet te shenohen qarte dhe hyrja e tyre duhet te kufizohet vetem per personelin e autorizuar. Cdo sistem qe zevendeson karantinën fizike duhet te jape garanci te barazvlefshme.

d. Normalisht duhet te kete nje zone te ndare per marrjen e mostrave te lendeve te para. Nese marrja e mostrave kryhet ne zonen e ruajtjes, ajo duhet te kryhet ne menyre te tille qe te parandaloje kontaminimin ose kontaminimin e kryqezuar.

dh. Zona te ndara duhet te sigurohen per ruajtjen e materialeve ose produkteve te kundershtruara (skarco), te terhequra nga tregu ose te kthyer.

e. Materialet ose produktet teper aktive duhet te ruhen ne zona te sigurta dhe pa rreziqe.

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

4.1.3 Zonat e Kontrollit të Cilësisë

a. Laboratorët e Kontrollit të Cilësisë duhet të jenë të ndara nga zonat e prodhimit. Kjo është mjaft e rëndësishme në laboratorët për kontrollin të materialeve biologjike, mikrobiologjike dhe radioizotopet që gjithashtu duhet të ndahen nga njëri-tjetri.

b. Laboratorët e kontrollit duhet të projektohen për t'iu përshtatur operacioneve që duhet të kryhen në to. Hapësirë e mjaftueshme duhet të ofrohet për të shmangur përzierjet dhe kontaminimin e kryqëzuar. Duhet të ketë hapësirë të mjaftueshme e të përshtatshme ruajtje për mostrat dhe dokumentet.

c. Dhoma të veganta mund të jenë të nevojshme për të mbrojtur instrumentet e ndjeshme nga vibrimi, interferenca elektrike, lagështira etj.

ç. Kërkesa të veganta nevojiten në laboratorët që trajtojnë lëndë të veganta si për shembull mostrat biologjike ose radioaktive.

4.1.4 Zonat ndihmëse

a. Dhomat e pushimit dhe glodhjes duhet të jenë të ndara nga zonat e tjera.

b. Ambientet për ndërrimin e veshjeve dhe për qëllime larjeje dhe tualeti duhet të jenë lehtësisht të shfrytëzueshme dhe të përshtatshme për numrin e përdoruesve. Tualetet duhet të mos komunikojnë drejtpërdrejt me zonat e prodhimit ose ruajtjes.

c. Punishtet e mirëmbajtjes duhet të ndahen sa më shumë që të jetë e mundur nga zonat e prodhimit. Sa herë që pjesët dhe instrumentet ruhen në zonën e prodhimit, ato duhet të ruhen në dhoma ose ambiente të rezervuara për atë përdorim.

ç. Ambientet e kafshëve duhet të jenë të mirë izoluara nga zonat e tjera, me hyrje të ndarë (hyrja për kafshët) dhe ambiente ajrimi.

4.2 Pajisjet

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

b. Operacionet e riparimit dhe mirëmbajtjes duhet të mos paraqesin rrezik për cilësinë e produkteve.

c. Pajisjet fabrikuese duhet të projektohen në mënyrë që ato të mund të pastrohen lehtësisht dhe tërësisht. Ato duhet të pastrohen sipas

procedurave të hollësishme me shkrim dhe të ruhen vetëm në kushte të pastra dhe të thata.

ç. Pajisjet e larjes dhe pastrimit duhet të zgjidhen dhe përdoren me qëllim që të mos jenë burim ndotjeje.

d. Pajisjet duhet të instalohen në mënyrë të tillë që të parandalojnë ndonjë rrezik gabimi ose ndotjeje.

dh. Pajisjet e prodhimit nuk duhet të paraqesin rrezik për produktet. Pjesët e pajisjeve të prodhimit që hyjnë në kontakt me produktin nuk duhet të jenë reaguese, që lëshojnë ose absorbojnë lëndë në shkallë të tillë që cenojnë cilësinë e produktit dhe paraqesin rrezik.

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

ë. Pajisjet matëse, peshuese, regjistruese dhe kontrolluese duhet të kalibrohen dhe kontrollohen në intervale të caktuara me anë të metodave të përshtatshme. Duhet të mbahen të dhëna të mjaftueshme të këtyre testeve.

f. Tubacionet fikse duhet të etiketohen qartë për të treguar përmbajtjen dhe kur është e zbatueshme, drejtimin e rrjedhjes.

g. Tubacionet e ujit të distiluar, të c'jonizuar dhe kur është e përshtatshme, tubacionet e tjera të ujit duhet të dezinfektohen sipas procedurave me shkrim. Procedurat duhet të japin hollësi për kufijtë e veprimeve dhe masave që merren kundra kontaminimit mikrobiologjik.

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

Kreu 5

Dokumentacioni

5.1 Të përgjithshme

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

a. *Specifikimet* përshkruajnë hollësisht kërkesat me të cilat duhet të përputhen produktet ose materialet e përdorura ose të përfutuara gjatë fabrikimit. Ato shërbejnë si bazë për vlerësimin e cilësisë. *Formulat e fabrikimit, Udhëzimet e Prodhimit dhe Paketimit* deklarojnë të gjitha lëndët e para të përdorura dhe parashtrojnë të gjitha operacionet e prodhimit dhe paketimit.

Procedurat japin udhëzime për kryerjen e disa operacioneve, për shembull pastrimin, veshjet, kontrollin mjedisor, marrjen e mostrave, analizën, funksionimin e pajisjeve.

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

b. Dokumentet duhet të përpilohen, rishikohen dhe shpërndahen me kujdes. Ato duhet të përputhen me pjesët përkatëse të dosjeve të autorizimit të fabrikimit dhe tregtimit.

c. Dokumentet duhet të miratohen, nënshkruhen dhe datohen nga persona të përshtatshëm dhe të autorizuar.

ç. Dokumentet duhet të kenë përmbajtje të qartë; titulli, natyra dhe qëllimi duhet të deklarohen saktë. Ato duhet të paraqiten në mënyrë të rregullt dhe duhet të jenë të lehta për t'u verifikuar. Dokumentet e riprodhuara duhet të jenë të qarta dhe të lexueshme. Riprodhimet e dokumenteve të punës nga dokumentet model nuk duhet të lejojnë gabime gjatë procesit të riprodhimit.

d. Dokumentet duhet të rishikohen rregullisht dhe të mbahen të përditësuara. Gjatë rishikimit të një dokumenti duhet të 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. Një hapësirë e mjaftueshme duhet t'i kushtohet këtyre informacioneve.

e. Cdo ndryshim i bërë për futjen e të dhënave në një dokument duhet të nënshkruhet dhe datohet; ndryshimi duhet të lejohet 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 fabrikimin e barnave të jenë të gjurmueshme. Ato duhet të ruhen për të paktën një vit pas datës së skadimit të barit të gatshëm për përdorim.

f. Të dhënat mund të regjistrohen me anë të sistemeve elektronike të përpunimit të të dhënave, mjete fotografike ose mjete të tjera të besueshme por procedura të hollësishme duhet të vihen në dispozicion në lidhje me sistemin në përdorim dhe saktësia e të dhënave duhet të verifikohet. Nëse dokumentacioni realizohet me metoda elektronike të përpunimit të të dhënave, mundësinë për të futur ose ndryshuar të dhëna në kompjuter duhet ta kenë vetëm personat e autorizuar. Duhet të ketë një regjistrim të ndryshimeve dhe fshirjeve; aksesit duhet të jetë i kufizuar me fjalëkalime ose mjete të tjera dhe rezultati i futjes së të dhënave kritike duhet të verifikohet në mënyrë të pavarur. Dokumentet e serisë të ruajtura elektronikisht duhet të mbrohen nëpërmjet transferimit në kopje rezervë në shirit magnetik, mikrofilm, letër ose mjete të tjera. Është mjaft e rëndësishme që të dhënat të vihen në dispozicion lehtësisht gjatë gjithë periudhës së ruajtjes.

5.2. Dokumentet e kërkuara

5.2.1 Specifikimet

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

5.2.2 Specifikime për lëndët e para dhe materialet e paketimit

Specifikimet për lëndët e para dhe materialet paketuuese 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,

iii. Prodhuesin fillestar të produkteve;

iv. Një mostër të materialeve të stampuara;

b. Udhëzime për marrjen e mostrave dhe analizën ose referencën e

- procedurës;
- c.** Kërkesat cilësore dhe sasiore me intervalet e pranuar;
 - ç.** Masat paraprake dhe kushtet e ruajtjes;
 - d.** Periudhën maksimale të ruajtjes para rishqyrtimit.

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

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

5.2.4 Specifikimet për barin e gatshëm për përdorim

Specifikimet për barin e gatshëm për përdorim duhet të përfshijnë:

- a.** emrin e barit dhe kodin e referencës, sipas rastit;
- b.** formulën ose një referencë;
- c.** një përshkrim të formës farmaceutike dhe detajet e amblazhit;
- ç.** udhëzimet për marrjen dhe analizën e mostrave ose një referencë të procedurave;
- d.** kërkesat cilësore dhe sasiore me intervalet e pranuar;
- dh.** kushtet e ruajtjes dhe cdo masë të vecantë trajtimi, sipas rastit;
- e.** afatin e përdorimit

5.3 Formula e fabrikimit dhe Udhëzimet e prodhimit

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

- a.** Formula e fabrikimit duhet të përfshijë:
 - i.* emrin e barit, me një kod reference bari në lidhje me specifikimin e tij;
 - ii.* një përshkrim të formës farmaceutike, fuqisë së produktit dhe vëllimit/masës së serisë së barit;
 - iii.* një listë të të gjitha lëndëve të para që do të përdoren, me sasinë e secilës, të përshkruara duke përdorur emrin e caktuar dhe një referencë që është unike për atë lëndë; duhet të përmendet cdo lëndë që mund të zhduket gjatë prodhimit;
 - iv.* deklarimin e prodhimit përfundimtar të pritshëm me intervalet e pranuar dhe të prodhimeve të ndërmjetme përkatëse, sipas rastit.
- b.** Udhëzimet e prodhimit duhet të përfshijnë:
 - i.* deklarimin e vendndodhjes së ambjenteve të prodhimit dhe pajisjeve kryesore që duhet të përdoren;
 - ii.* metodat ose referencat e tyre që duhet të përdoren për përgatitjen e teknikave të rëndësishme kritike (për shembull pastrimi, grumbullimi, kalibrimi, sterilizimi);
 - iii.* udhëzime të hollësishme për cdo fazë fabrikimi (p.sh. verifikimet e materialeve/lëndëve, trajtimet paraprake, rradhën e shtimit të lëndëve, grafikun kohor për përzierjen, temperaturat);
 - iv.* udhëzimet për kontrollet në proces me intervalet e tyre;
 - v.* kur është e nevojshme, kërkesat për ruajtjen e barnave të pa paketuara (bulk); duke përfshirë kontenierin (enën), etiketimin dhe kushtet e vecanta të ruajtjes, sipas rastit;
 - vi.* çdo masë të vecantë që duhet të respektohet.

5.4 Udhëzimet e paketimit

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

- a. emrin e barit;
- b. përshkrimin e formës farmaceutike dhe fuqinë, sipas rastit;
- c. masën e paketimit të shprehur në lidhje me numrin, peshën ose volumin e barit në kutinë/enën përfundimtare;
- d. një listë të plotë të gjithë materialeve të paketimit të kërkuara për një seri standarde, duke përfshirë sasinë, përmasat dhe tipet, me kodin ose numrin e referencës në lidhje me specifikimet e çdo materiali paketimi;
- e. sipas rastit, një model ose riprodhimin përkatës të paketimit të stampuar dhe shpjegimin që tregon se ku do të aplikohen referencat e numrit të serisë dhe afati i përdorimit të barit;
- f. 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;
- g. një përshkrim të operacionit të paketimit, duke përfshirë çdo operacion të rëndësishëm ndihmës dhe pajisjet që duhet të përdoren;
- h. detajet e kontroleve në proces me udhëzimet për marrjen e mostrave dhe intervalet e pranuar.

5.5 Dokumentet e prodhimit të serisë

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

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

- a. emri i barit;
- b. datat dhe kohët e fillimit të fazave të rëndësishme të ndërmjetme dhe të përfundimit të prodhimit;
- c. emri i personit përgjegjës për çdo fazë prodhimi;
- d. inicialet e punonjësit të prodhimit sipas fazave të rëndësishme të ndryshme dhe sipas rastit të personit që ka verifikuar secilin prej këtyre operacioneve (p.sh. peshimi);
- e. numri i serisë dhe/ose numri i kontrollit analitik si dhe sasinë e secilës lëndë të parë të peshuar (duke përfshirë numrin e serisë dhe sasinë e çdo materiali/lëndë të ripërdorur ose ripërpunuar shtesë);
- f. çdo operacion ose rast përkatës prodhimi dhe pajisje të rëndësishme të përdorur;
- g. kontrollet në proces dhe inicialet e person-it/ve që i kryejnë ato dhe rezultatet e arritura;
- h. rendimenti i produktit të përfutur në fazat përkatëse të

fabrikimit;

- i.** shënime mbi probleme të vecanta duke përfshirë edhe detajet, ndërsa për çdo devijim nga Formula e Fabrikimit dhe Udhëzimet e Prodhimit kërkohet autorizim i nënshkruar.

5.6 Dokumentet e paketimit të serisë

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

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

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

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

5.7 Procedurat dhe dokumentet

5.7.1 Marrja në dorëzim

a. Duhet të ketë procedura të shkruara dhe të regjistruara për marrjen në dorëzim të secilës dërgesë të gdo lënde të parë dhe materiali paketues parësor dhe të stampuar.

b. Dokumentet e marrjes në dorëzim duhet të përfshijnë:

- i.** emrin e materialit/lëndës në dokumentacionin e dërgesës dhe mbi kontenierët (enët transportuese);

- ii.* emrin e brendshëm (in-house) dhe/ose kodin e materialit/lëndës (nëse është i ndryshëm nga pika i);
- iii.* datën e marrjes;
- iv.* emrin e furnizuesit dhe, nëse është e mundur, emrin e prodhuesit;
- v.* serinë e fabrikuesit ose numrin e referencës;
- vi.* sasinë totale dhe numrin e kontenierëve të marrë;
- vii.* numrin serial të caktuar pas marrjes;
- viii.* çdo koment përkatës (për shembull gjendja e kontenierëve).

c. Duhet të përgatiten procedura me shkrim për etiketimin e brendshëm, karantinën dhe ruajtjen e lëndëve të para, materialeve paketuese dhe materialeve të tjera, sipas rastit.

5.7.2 Marrja e mostrave

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

5.7.3 Kryerja e analizave

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

5.7.4 Të tjera

a. Duhet të përgatiten procedura me shkrim për lejimin/lirimin ose refuzimin e materialeve dhe produkteve dhe në vecanti për lejimin/lirimin për shitje të barit të gatshëm për përdorim nga Person-i/at e Kualifikuar (shihni Kreun 3, pika 3.1, b, iii)

b. Barnat të cilat kanë kaluar kontrolle të tilla duhet të shoqërohen nga një raport kontrolli i firmosur nga personi i kualifikuar (shihni Kreun 3, pika 3.1, b,).

c. Duhet të ruhen dokumente për shpërndarjen e cdo serie të një bari, me qëllim që të lehtësohet rikthimi i serisë së barit, nëse është e nevojshme. (shihni Kreun 9).

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 higjenizimin;
- iv.* çështje personale, duke përfshirë trajnimin, veshjen, higjenën;
- v.* monitorimin mjedisor;
- vi.* kontrollin e pesticideve;
- vii.* ankesat;
- viii.* rikthimet;
- ix.* kthimet.

d. Procedura të qarta operuese duhet të vihen në dispozicion për çështjet kryesore të fabrikimit dhe pajisjeve të kryerjes së analizave.

dh. Duhet të mbahen "log books" (regjistër) për pajisjet (makineritë) kryesore ose kritike, dhe sipas rastit për të regjistruar, cdo operacion

validimi, kalibrimi, mirëmbajtjeje, pastrimi ose riparimi, duke përfshirë datat dhe identitetin e njerëzve që kanë kryer këto operacione.

e. "Log books" duhet të regjistrojnë gjithashtu në rend kronologjik përdorimin e pajisjeve kryesore ose kritike dhe zonat ku janë përpunuar produktet.

Kreu 6

Prodhimi

6.1 Të përgjithshme

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

a. Prodhimi të kryhet dhe mbikqyret nga njerëz kompetentë.

b. Igjithë trajtimi i materialeve dhe produkteve si për shembull marrja në dorëzim dhe magazinimi, marrja e mostrave, ruajtja, etiketimi, përgatitja, përpunimi, paketimi dhe shpërndarja duhet të bëhen në përputhje me procedurat ose udhëzimet me shkrim, dhe nëse është e nevojshme, të regjistrohen.

c. Të gjitha materialet e ardhura duhet të verifikohen për të siguruar që dërgesa të jetë në përputhje me porosinë. Kontenierët duhet të pastrohen kur të jetë e nevojshme dhe të etiketohen me të dhënat e parashikuara.

ç. Dëmtimi i kontenierëve dhe ndonjë problem tjetër që mund të cenojë rëndë cilësinë e lëndës dhe/ose materialit duhet të shqyrtohen, regjistrohen dhe raportohen në Departamentin e Kontrollit të Cilësisë.

d. Materialet/lëndët e ardhura dhe barnat e gatshme për përdorim duhet të vendosen në karantinë menjëherë pas marrjes ose përpunimit (prodhimit) qoftë nga pikëpamja fizike ashtu dhe administrative, derisa ato të lejohen/lirohen për përdorim ose shpërndarje.

dh. Produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara (bulk) të blera si të tilla duhet të trajtohen gjatë marrjes në dorëzim sikur të ishin lëndë të para.

e. Fabrikuesi duhet t'i ruajë të gjitha materialet dhe produktet në kushte të përshtatshme dhe t'i vendosë në mënyrë të rregullt për të lejuar ndarjen e serive të mallit dhe rotacionin e stokut.

ë. Verifikimet e rendimenteve dhe bashkërendimi i sasive, sipas rastit, duhet të kryhen për të garantuar që nuk ka mospërputhshmëri jashtë kufijve të pranueshëm.

f. Operacionet për produkte të ndryshme duhet të mos kryhen njëkohësisht ose në mënyrë të njëpasnjëshme në të njëjtin ambient derisa të mos ketë rrezik përzierjeje ose kontaminimi të kryqëzuar.

g. Në cdo 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 vecanërisht në trajtimin e materialeve tepër aktive ose që rrisin ndjeshmërinë (japin reaksione).

h. Në cdo kohë gjatë përpunimit, të gjitha materialet, kontenierët e barnave të pa paketuara (bulk), elementët kryesorë të pajisjeve dhe sipas rastit, ndarjet (dhomat) e përdorura duhet të

etiketohen ose identifikohen duke shfaqur një tregues që identifikon produktin ose materialin që po përpunohet, fuqinë e tyre (ku është e mundur) dhe numrin e serisë. Nëse është e mundur, ky tregues duhet të përmendë gjithashtu fazën e prodhimit.

i. Etiketat e vendosura në kontenierë, pajisje ose ambiente duhet të jenë të qarta, jo me dy kuptime dhe në formatin e miratuar nga kompania. Është e nevojshme që përveç fjalëve në formulimin e etiketave të përdoren edhe ngjyra për të treguar statusin (për shembull, të vendosura në karantinë, të pranuar, të kundërshtuara, të pastra)

j. Duhet të kryhen verifikime për të garantuar që tubacionet dhe pjesë të tjera të pajisjeve të përdorura për transportimin e produkteve nga një zonë në tjetrën janë të lidhura në mënyrë korrekte.

k. Cdo 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.

I. Hyrja në ambientet e prodhimit duhet të lejohet vetëm për personelin e autorizuar.

II. Normalisht, prodhimi i produkteve jomjekësore duhet të shmanget në zonat dhe me pajisjet e destinuar për prodhimin e barnave.

6.2 Parandalimi i kontaminimit të kryqëzuar në prodhim

a. Duhet të shmanget kontaminimi i një lënde të parë ose i një produkti nga një lëndë ose produkt tjetër. Ky rrezik i kontaminimit të kryqëzuar aksidental rrjedh nga clirimi i pakontrolluar i pluhurit, gazrave, avujve, sprucove ose organizmave nga materiale dhe produkte në proces, nga mbetjet e pajisjeve dhe nga veshjet e operatorëve. Shkalla e këtij rreziku varion me tipin e kontaminuesit dhe nga produkti që po kontaminohet. Midis kontaminuesve më të rrezikshëm janë materialet që rrisin së tepërmi ndjeshmërinë, preparatet biologjike që përmbajnë organizma të gjalla, disa hormone, citotoksikët dhe materiale të tjera tepër aktive. Produktet në të cilat ka të ngjarë që kontaminimi të jetë më i theksuar janë ato të administruara me injektim dhe që jepen me doza të mëdha dhe /ose për një kohë të gjatë.

b. Kontaminimi i kryqëzuar duhet të shmanget me anë të masave të përshtatshme teknike ose organizative, për shembull:

i. Duke prodhuar në zona të ndara (kjo kërkohet për produkte si penicilinat, vaksinat me qeliza të gjalla, preparate bakteriale me qeliza të gjalla dhe disa materiale të tjera biologjike) ose në njëjtat ambiente kur ka punë me fushatë (duke i ndarë në kohë) e pasuar kjo nga pastrimi përkatës;

ii. pajisja me "air-locket" e përshtatshëm dhe filtruesit e ajrit;

iii. minimizimi i rrezikut të kontaminimit të shkaktuar nga riqarkullimi ose rihyrja e ajrit të patrajtuar ose të trajtuar jo në nivelin e duhur;

iv. mbajtja e veshjeve mbrojtëse brenda zonave ku përpunohen produktet me rrezik të vecantë kontaminimi të kryqëzuar;

v. përdorimi i procedurave të pastrimit dhe dekontaminimit me efektivitet të provuar, pasi pastrimi joefektiv i pajisjeve është një burim i zakonshëm i përhapjes së kontaminimit të kryqëzuar;

vi. përdorimi i "sistemeve të mbyllura" të prodhimit;

vii. testimi për mbetje dhe përdorimi i etiketave në pajisje për

të demonstruar statusin e pastrimit.

c. Masat për të parandaluar kontaminimin e kryqëzuar dhe efektivitetin e tyre duhet të verifikohen periodikisht sipas procedurave të vendosura.

6.3 Validimi

a. Studimet validimit duhet të zbatojnë PMF-në e barnave dhe të kryhen në përputhje me procedurat e përcaktuara. Rezultatet dhe konkluzionet duhet të regjistrohen.

b. Kur miratohet ndonjë formulë fabrikimi ose metodë përgatitjeje e re, duhet të merren masa për të demonstruar përshtatshmërinë e tyre për prodhimin rutinë. Procesi i përcaktuar duke përdorur materialet dhe pajisjet e specifikuara duhet të tregojë se përftohet një produkt në përputhje me cilësinë e kërkuar.

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

ç. Proceset dhe procedurat duhet t'i nënshtrohen ri-validimit periodik kritik për të garantuar që ato të mbeten të afta për të arritur rezultatet e synuara.

6.4 Lëndët e para

a. Blerja e lëndëve të para është një operacion i rëndësishëm që duhet të përfshijë stafin që ka njohuri të vecanta dhe të plota për furnizuesit.

b. Lëndët e para duhet të blihen vetëm nga furnizues të aprovuar të përmendur në specifikimet përkatëse dhe, nëse është e mundur, drejtpërdrejt nga prodhuesi. Rekomandohet që specifikimet e vendosura nga fabrikuesi për lëndët e para të diskutohen me furnizuesit. Është e nevojshme që të gjitha aspektet e prodhimit dhe kontrollit të lëndës së parë në fjalë, duke përfshirë kërkesat e trajtimit, etiketimit dhe paketimit, si dhe ankesat dhe procedurat e refuzimit të diskutohen me fabrikuesit dhe furnizuesit.

c. Kontenierët duhet të verifikohen në çdo dërgesë për mos cenueshmërinë e paketimit dhe vulës dhe për përputhjen midis dokumentacionit të dërgesës dhe etiketave të furnizuesit.

ç. Nëse dërgesa e një materiali/lënde përbëhet nga seri të ndryshme, secila seri duhet të konsiderohet si e ndarë për marrjen e mostrave, analizën dhe lejimin/lirimin për fabrikim.

d. Lëndët e para në zonën e ruajtjes duhet të etiketohen sic duhet (shihni Kreun 6, pika 6.1, i). Etiketat duhet të kenë minimalisht informacionin e mëposhtëm:

emrin e caktuar të produktit dhe referencën e kodit të brendshëm, sipas rastit;

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

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

dh. Duhet të egzistojnë procedura ose masa të përshtatshme për të siguruar identitetin e përmbajtjes të secilit kontenier të lëndës së parë. Kontenierët me barna të pa paketuara (bulk) nga të cilët janë marrë mostrat, duhet të identifikohen (shihni Kreun 7, pika 7.4, c).

e. Vetëm lëndët e para që janë lejuar/liruar nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë dhe që janë brenda afatit të përdorimit të tyre, duhet të përdoren.

ë. Lëndët e para duhet të përgatiten/shpërndahen vetëm nga personat e caktuar, duke ndjekur një procedurë me shkrim, për të siguruar që materialet/lëndët e duhura janë peshuar ose matur saktë në kontenierë të pastër dhe të etiketuar sic duhet.

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

g. Materialet e përgatitura/shpërndara për cdo seri bari duhet të ruhen së bashku dhe të etiketohen qartë si të tilla.

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

a. Para fillimit të cdo operacioni përpunimi, duhet të merren masa për të garantuar që zona dhe pajisjet e punës të jenë të pastra dhe pa lëndë të para, produkte, mbetje produktesh ose dokumente që nuk kërkohen për operacionin aktual.

b. Produktet e ndërmjetme dhe barnat e pa paketuara duhet të ruhen në kushte të përshtatshme.

c. Proceset kritike duhet të validohen (shihni "VALIDIMI" në këtë Kre).

ç. Duhet të kryhet dhe regjistrohet cdo kontroll në proces dhe cdo kontroll mjedisor i nevojshëm.

d. Çdo devijim i konsiderueshëm nga rendimenti i pritshëm duhet të regjistrohet dhe shqyrtohet.

6.5.1 Materialet Paketuese

a. Blerjes, trajtimit dhe kontrollit të materialeve paketuese parësore dhe të stampuara i kushtohet vëmendje e ngjashme si në rastin e lëndëve të para.

b. Vëmendje e vecantë duhet t'i kushtohet materialeve të stampuara. Ato duhet të ruhen në kushte mjaft të sigurta për të penguar hyrjen e pa autorizuar. Etiketat e ndara dhe materiale të tjera të lira (hapura) të stampuara duhet të ruhen dhe transportohen në kontenierë të ndarë e të mbyllur, në mënyrë që të shmangin përzierjet. Materialet paketuese duhet të vihen në dispozicion për përdorim vetëm nga personeli i autorizuar pas një procedure të miratuar dhe të regjistruar.

c. Çdo dërgese ose serie të materialeve paketuese parësore ose të stampuara duhet t'i jepet një numër specifik reference ose markë identifikimi.

ç. Materialet paketuese parësore ose të stampuara të vjetëruara ose të tëpërta duhet të shkatërrohen dhe ky asgjësim duhet të regjistrohet.

6.5.2 Operacionet e paketimit

a. Në krijimin e një programi për operacionet e paketimit, duhet t'i kushtohet vëmendje e vecantë minimizimit të rrezikut të kontaminimit të kryqëzuar, përzierjeve ose zëvendësimeve. Produkte të ndryshme nuk duhet të paketohen afër njëri-tjetrit nëse nuk ka një ndarje fizike.

b. Para fillimit të operacioneve të paketimit, duhet të merren masa për të garantuar që vendi i punës, linjat e paketimit, makineritë e stampimit dhe pajisje e tjera të jenë të pastra dhe pa produkte, materiale ose dokumente të përdorura më parë, nëse këto nuk

kërkohen për operacionin aktual. Procedura e pastrimit të linjës duhet të kryhet sipas një liste-verifikimi (check-list) të përshtatshme.

c. Emri dhe numri i serisë së produktit që po trajtohet duhet të shfaqet në cdo 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. Kontenierët për mbushje duhet të jenë të pastër para mbushjes. Duhet t'i kushtohet vëmendje shmangies dhe heqjes së ndotësve si për shembull copëzave të xhamit dhe metalit.

dh. Normalisht, mbushja dhe vulosja duhet të pasohen sa më shpejt që të jetë e mundur nga etiketimi. Nëse nuk ndodh kjo, duhet të zbatohen procedura të përshtatshme për të garantuar që nuk do ketë përzierje ose keq etiketim.

e. Për të kryer sic duhet operacionin e stampimit (për shembull numrat e serive, datat e skadencës) që bëhet vecmas ose gjatë paketimit ai duhet të verifikohet dhe regjistrohet. Stampimit me dore duhet t'i kushtohet vëmendje, ai duhet të ri-verifikohet në intervale të rregullta.

ë. Gjate përdorimit të etiketave të ndara dhe gjate kryerjes së mbi-shtypshkrimeve jashtë-linje duhet të bëhet kujdes i vecantë. Normalisht, për të ndihmuar në shmangien e perzierjeve, etiketat rullon janë më të preferueshme nga etiketat e ndara.

f. Duhet të kryhen verifikime për të garantuar që lexuesit elektronikë të kodeve, numeruesit e etiketave ose aparate të ngjashme operojnë sic duhet.

g. Informacioni i shtypshkruar dhe i stampuar mbi materialet pakuese duhet të jetë i dallueshem dhe rezistent ndaj zbehjes ose fshirjes.

gj. Kontrolli në proces (on-line) i produktit gjatë paketimit duhet të përfshijë minimalisht verifikimin e sa më poshtë:

- i.* pamjen e përgjithshme të paketave;
- ii.* nëse paketat janë të plota;
- iii.* nëse janë përdorur produktet dhe materialet e duhura të paketimit;
- iv.* nëse mbistampimi është i saktë;
- v.* funksionimi i duhur i monitoreve të linjes.

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

h. Produktet që janë përfshirë në një ngjarje të pazakonte duhet të rifuten në proces vetëm pas inspektimit të vecantë, shqyrtimit dhe miratimit nga personeli i autorizuar. Dokumente të hollësishme duhet të ruhen për këto operacione.

i. Qdo mosperputhje e dukshme ose e pazakonte e verejtur gjatë bashkërendimit të sasisë së barnave të pa paketuara (bulk) dhe materialeve pakuese të stampuara dhe numrit të njesive të prodhuara duhet të shqyrtohet dhe shpjegohet kështu para lejimit/lirimit të tyre.

j. Pas përfundimit të një operacioni paketimi, cdo material pakues me kod-serie i cili nuk është përdorur duhet të shkaterrohet dhe ky shkaterim të regjistrohet. Duhet të ndiqet një procedurë e dokumentuar nëse materialet e stampuara të pakoduara kthehen në stok.

6.5.3 Barnat e gatshme për përdorim

a. Barnat e gatshme per perdorim duhet te ruhen ne karantine sipas kushteve te vendosura nga Fabrikuesi deri ne lejimin/lirimin e tyre perfundimtar.

b. Vleresimi i barnave te gatshme per perdorim dhe i dokumentacionit perkates qe nevojitet para lejimit/lirimit te barit per shitje pershkruhen ne Kreun 7 (Kontrolli i Cilesise).

c. Barnat e gatshme per perdorim pas lejimit/lirimit per shitje duhet te ruhen si stok i perdorshem sipas kushteve te vendosura nga Fabrikuesi.

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

a. Materialet dhe produktet e refuzuara (skarco) duhet të shënohen qartë si të tilla dhe të ruhen vecmas në zona të kufizuara. Ato duhet ose t'i kthehen furnizuesve, ose sipas rastit, të ripërpunohen ose shkatërrohen. Cilado masë që merret, duhet të miratohet dhe regjistrohet nga personeli i autorizuar.

b. Ripërpunimi i produkteve të refuzuara duhet të bëhet në raste të vecanta. Ai lejohet vetëm nëse cilësia e produktit përfundimtar nuk cënohet, nëse specifikimet përmbushen dhe nëse bëhet në përputhje me procedurën e përcaktuar dhe të autorizuar pas vlerësimit të rreziqeve të përfshira. Duhet të mbahen dokumente për ripërpunimin e tyre.

c. Ripërdorimi i të gjitha ose ndonjë pjese të serive të mëparshme të cilat përputhen me cilësinë e kërkuar, duke i përfshirë në një seri të të njëjtit produkt në një fazë të përcaktuar të fabrikimit duhet të autorizohet paraprakisht. Ky ripërdorim duhet të kryhet në përputhje me një procedurë të përcaktuar pas vlerësimit të rreziqeve të përfshira, duke përfshirë cdo ndikim të mundshëm në afatin e përdorimit. Ripërdorimi duhet të dokumentohet.

ç. Nevoja për analiza shtesë të ndonjë bari të gatshëm për perdorim që është ripërdorur ose në të cilën është përfshirë një produkt i ripunuar, duhet të merret në konsideratë nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë.

d. Produktet e kthyera nga tregu, të cilat janë larguar nga kontrolli (mbikqyrja) i fabrikuesit duhet të shkatërrohen, ndërsa në rastet kur cilësia e tyre është pa asnjë dyshim e pranueshme, ato mund të merren në konsideratë për rishitje, rietiketim ose ripërdorim në një seri të mëtejshme vetëm pasi të jenë vlerësuar në mënyrë kritike nga Departamenti i Kontrollit të Cilësisë, në përputhje me një procedurë me shkrim. Natyra e produktit, cdo kusht i vecantë ruajtje që ky produkt kërkon, kushtet dhe historia e tij dhe koha e kaluar që kur ai është nxjerrë, pra të gjithë këta faktorë duhet të merren në konsideratë në këtë vlerësim. Kur lind ndonjë dyshim mbi cilësinë e produktit, ai nuk duhet të konsiderohet i përshtatshëm për rinxjerrje ose ripërdorim, megjithëse mund të jetë i mundur ripërpunimi bazë kimik për rimarrjen e përbërësit aktiv. Çdo veprim i marrë duhet të dokumentohet në mënyrën e duhur.

Kreu 7

Kontrolli i Cilësisë

7.1 Kërkesat për kontrollin e cilësisë

Kontrolli i Cilësisë ka të bëjë me marrjen e mostrave, specifikimet, analizën, si edhe me organizimin dhe dokumentimin duke garantuar se janë realizuar analizat e nevojshme, se materialet/lëndët nuk janë

lejuar/liruar për t'u përdorur, as produktet nuk janë lejuar/liruar për shitje ose furnizim, deri në momentin kur cilësia e tyre të gjykohet e pranueshme. Kontrolli i Cilësisë nuk kufizohet vetëm në veprimet laboratorike por duhet të përfshijë të gjitha vendimet të cilat mund të lidhen me cilësinë e produktit. Kontrolli i cilësisë duhet të sigurojë që:

a. Çdo mbajtës i një autorizimi fabrikimi duhet të ketë një Departament të Kontrollit të Cilësisë. Ky Departament duhet të jetë i pavarur nga departamentet e tjera dhe nën autoritetin e një personi me kualifikimet dhe përvojën e duhur i cili ka në dispozicion një ose disa laboratorë të kontrollit.

b. Detyrat kryesore të përgjegjësit të Kontrollit të Cilësisë janë përmbledhur në Kreun 3. Departamenti i Kontrollit të Cilësisë në tërësi do të ketë gjithashtu detyra të tjera si të vendosë, validojë dhe implementojë të gjitha procedurat e kontrollit të cilësisë, ruajtjen e mostrave referencë të lëndëve dhe produkteve, garantimin e etiketimit të saktë të kontenerëve të lëndëve dhe produkteve, garantimin e monitorimit të qëndrueshmerisë të produkteve, pjesëmarrjen në shqyrtimin e ankesave që lidhen me cilësinë e produktit, etj. Të gjitha këto veprime duhet të realizohen sipas procedurave me shkrim dhe, kur është e nevojshme, të regjistrohen.

c. Vlerësimi i barit të gatshëm për përdorim duhet të përmbajë të gjithë faktorët e përshtatshëm, përfshirë kushtet e prodhimit, rezultatet e analizave në proces, një rishikim të dokumentacionit të prodhimit të serisë (përfshirë paketimin), pajtueshmërinë me Specifikimet e barit të gatshëm për përdorim dhe kontrollin e fundit të paketimit të përfunduar.

ç. Personeli i Kontrollit të Cilësisë duhet të ketë të drejtë për të hyrë në ambientet e prodhimit për marrjen e mostrave dhe shqyrtimet sipas nevojës.

7.2 Praktika e Mirë e Labororit të Kontrollit të Cilësisë

a. Ambientet dhe pajisjet e labororit të kontrollit duhet të përmbushin kërkesat e përgjithshme dhe të vecanta të fushave të Kontrollit të Cilësisë të dhëna në Kreun 4.

b. Personeli, ambientet dhe pajisjet në laboratore duhet t'i përshtaten detyrave të ngarkuara sipas natyrës dhe shkallës së operacioneve fabrikuese. Përdorimi i laboratorëve të jashtëm konform parimeve të detajuara në Kreun 8, Analizave të Kontraktuara, mund të pranohen për arsye të vecanta, por një veprim i tillë duhet të deklarohet në dokumentet e Kontrollit të Cilësisë.

7.3 Dokumentacioni

a. Dokumentacioni i labororit duhet të ndjeke parimet e dhëna në Kreun 5. Një pjesë e rëndësishme e këtij dokumentacioni trajton Kontrollin e Cilësisë dhe detajet e mëposhtme duhet të jenë menjëherë të disponueshme në Departamentin e Kontrollit të Cilësisë:

- i.* specifikimet;
- ii.* procedurat e marrjes së mostrave;
- iii.* procedurat e analizës dhe dokumentet (përfshirë tabelat analitike të punës dhe/ose librat e të dhënave laboratorike);
- iv.* raportet analitike dhe/ose gertifikatat;
- v.* të dhëna mbi monitorimin mjedisor, kur kerkohen;
- vi.* dokumentet e validimeve të metodave të analizimit, kur është e aplikueshme;

vii. procedurat dhe dokumentet e kalibrimit të instrumentave dhe mirembajtjes së pajisjeve.

b. Çdo dokumentacion i Kontrollit të Cilesisë që ka lidhje me një dokument serise duhet të ruhet për një vit mbas datës së skadencës së serise dhe të paktën 5 vjet pas gertifikimit të fundit nga Personi i Kualifikuar kur ka lidhje me regjistrin e plotësuar prej tij. (shiko gjithashtu Kreun 5 Dokumentacioni, pika 5.7.4, ii)

c. Për disa kategori të dhenash (psh. rezultatet e analizave analitike, rendimentin, kontrollet mjedisore) rekomandohet që dokumentet të ruhen në një mënyrë e cila të lejon vlerësimin e tendencës.

ç. Në plotësim të informacionit i cili është pjesë e dokumenteve të prodhimit të serise, duhet të ruhen dhe të jenë menjëherë të disponueshme dokumente të tjera origjinale si librat e të dhenave 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.* metoden e marrjes së mostrave/kampioneve;
- ii.* pajisjet që do të përdoren;
- iii.* sasia e mostres që duhet të merret;
- iv.* udhëzimet për gdo nën-ndarje të kerkuar të mostres;
- v.* llojin dhe gjendjen e enës që do të përdoret për marrjen e mostres;
- vi.* identifikimin e mostrave të marra;
- vii.* çdo masë paraprake për t'u patur parasysh, veçanërisht për sa i përket marrjes së mostrave nga përgatitjet sterile ose materialet/lëndët e dëmshme;
- ix.* kushtet e ruajtjes;
- ix.* udhëzimet për pastrimin dhe ruajtjen e pajisjeve të marrjes së mostrave.

b. Mostrat referencë duhet të përfaqësojnë materialet/lëndët ose produktet e serisë nga e cila janë marrë. Mostra të tjera mund të merren gjithashtu për të monitoruar pjesën më kritike të një procesi (psh. fillimin ose fundin e procesit).

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

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

7.5 Kryerja e analizave

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

b. Rezultatet e përfituara duhet të regjistrohen dhe verifikohen për të garantuar përputhshmërinë me njëra-tjetrën. Çdo përlllogaritje duhet të egzaminohet në mënyrë kritike.

c. Analizat e realizuara duhet të regjistrohen dhe dokumentet duhet të përfshijnë të paktën të dhënat e mëposhtme:

- i.* emrin e materialit/lëndës ose produktit dhe, kur është e aplikueshme, formë dozën;

- ii. numrin e serisë dhe, kur nevojitet, fabrikuesin dhe/ose furnizuesin;
- iii. referencat e specifikimeve përkatëse dhe procedurat e kryerjes së analizës;
- iv. rezultatet e analizës, përfshirë vëzhgimet dhe përlllogaritjet, dhe referencën për cdo çertifikatë analize;
- v. datat e analizave;
- vi. inicialet e personave të cilët realizuan analizën;
- vii. inicialet e personave të cilët verifikuan analizën dhe përlllogaritjet, kur nevojitet;
- viii. një deklaram i qartë i lejimit/lirimit apo refuzimit (ose cdo statusi tjetër të vendimit) dhe datën e nënshkrimit të personit të caktuar përgjegjës.

ç. Të gjitha kontrollet në proces, duke përfshirë ato të realizuara në mjediset e prodhimit nga ana e personelit prodhues, duhet të realizohen në përputhje me metodat e aprovuara nga ana e Kontrollit të Cilësisë dhe rezultatet të regjistrohen.

d. Vëmendje e veçantë duhet t'i kushtohet cilësisë së reagentëve laboratorikë, pajisjeve volumetrike prej qelqi dhe solucioneve të standarteve reference dhe terreneve mikrobike (culture media). Ato duhet të përgatiten sipas procedurave të hartuara me shkrim.

dh. Reagentëve laboratorikë të menduar për një përdorim të gjatë duhet t'ju bashkëngjitet data e përgatitjes dhe nënshkrimi i personit i cili realizoi përgatitjen. Data e skadencës e reagentëve të paqëndrueshëm dhe terreneve mikrobike (culture media) duhet të përcaktohet në etiketë së bashku me kushtet specifike të ruajtjes. Për më tepër, për solucionet volumetrike, duhet të tregohet data e fundit e standartizimit dhe faktori i fundit aktual.

e. Kur nevojitet, duhet të tregohet në anën e jashtme të kontenierit (enës) data e marrjes të secilës lëndë të përdorur për kryerje analizash (psh. reagentët dhe standart[et referencë). Udhëzimet e përdorimit dhe ruajtjes duhet të ndiqen. Në raste të caktuara, mund të jetë e nevojshme realizimi i një analize identifikimi dhe/ose analiza të tjera të reagentëve në momentin e pranimit ose para përdorimit.

ë. Kafshët e përdorura për qëllime analizash, produkte ose lëndë të tyre, sipas nevojës, duhet të vendosen në karantinë para angazhimit të tyre. Ato duhet të mirëmbahen dhe kontrollohen në një mënyrë që garanton përshtatshmërinë e tyre lidhur me qëllimin e përdorimit. Ato duhet të identifikohen dhe duhet të mbahen dokumentet e duhura ku tregohet historiku i angazhimit të tyre.

7.6 Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë

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

- a.** Qëllimi i programit të studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë është monitorimi i produktit gjatë afatit të përdorimit të tij dhe të përcaktojë që produkti mbetet dhe pritët të mbetet brenda specifikimeve nëse kushtet e ruajtjes janë ato të parashikuara në etiketë.
- b.** Kjo aplikohet kryesisht për barin në paketimin që ai është shitur, por vëmendja duhet t'i kushtohet përfshirjes në program të barit të pa paketuar (bulk). Për shembull kur bari i pa paketuar (bulk)

ruhet për një periudhë të gjatë kohore para se të paktohet dhe/ose transportohet nga ambientet e prodhimit drejt ambienteve të paketimit, impakti mbi qëndrueshmërinë e produktit të paketuara duhet të vlerësohet dhe analizohet sipas kushteve të mjedisit. Për më tepër, vëmendje duhet t'i kushtohet produkteve të ndërmjetme të cilat ruhen dhe përdoren gjatë periudhave të tejzgjatura kohore. Studimet mbi qëndrueshmërinë e produktit të riformuluar realizohen gjatë zhvillimit të tij dhe nevojiten të monitorohen mbi baza të vazhdueshme. Megjithatë, kur është e rëndësishme, stabiliteti i qëndrueshmërisë së produktit të riformuluar mundet gjithashtu të monitorohet.

- c.** Programi i studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të përshkruhet në një protokoll me shkrim sipas rregullave të përgjithshme të Kreut 5 dhe rezultatet të formalizohen si një raport. Pajisjet e përdorura për studimin e vazhdueshëm të qëndrueshmërisë (ndër të tjera dhomat e testimit të qëndrueshmërisë/inkubatorët) duhet të kualifikohen dhe mirëmbahen sipas rregullave të përgjithshme të Kreut 4, dhe nëse është e nevojshme kjo mund të zgjerohet nëpërmjet një shtojce.
- d.** Protokollin për një program të studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë duhet të shtrihet deri në fund të afatit të përdorimit dhe duhet të përfshijë, por jo vetëm të kufizohet, parametrat e mëposhtëm:
 - i.* numrin e seri-së/ve sipas fuqisë dhe madhësive të ndryshme të tyre, nëse është e aplikueshme;
 - ii.* metodat përkatëse të analizave fizike, kimike, mikrobiologjike dhe biologjike;
 - iii.* kriteret e pranimit;
 - iv.* referencat e metodave të analizave;
 - v.* përshkrimin e sistem-it/eve të mbylljes së kontenierëve;
 - vi.* intervalet e analizave (afatet kohore);
 - vii.* përshkrimin e kushteve të ruajtjes (duhet të përdoren kushtet e standartizuara ICH për analizën afatgjatë, konform etiketimit të produktit);
 - viii.* parametra të tjerë të aplikueshëm specifikë për barin;

dh. Protokollin për programin e studimit të vazhdueshëm të qëndrueshmërisë mund të jetë ndryshe nga ai i studimit fillestar afatgjatë të qëndrueshmërisë të paraqitur në dosjen e autorizimit të tregtimit me kusht që një gjë e tillë të justifikohet dhe dokumentohet në protokoll (për shembull frekuenca e analizave ose kur përditësohet sipas rekomandimeve të ICH).

e. Numri i serive dhe frekuenca e analizave duhet të sigurojë një sasi të mjaftueshme të dhënash për të lejuar analizimin e tendencës. Përveçse kur justifikohet ndryshe, të paktën një seri për secilin vit të produktit të fabrikuar në cdo dozë (fuqi) dhe cdo lloj paketime parësor, nëse është e rëndësishme, duhet të përfshihet në studimin e qëndrueshmërisë (përveçse nëse nuk është prodhuar asgjë gjatë vitit në fjalë). Kur monitorimi i vazhdueshëm i qëndrueshmërisë kërkon analizë duke përdorur kafshë dhe kur nuk egziston një alternative e duhur apo nuk janë në dispozicion teknika të validuara, intervali i analizave mund të marrë parasysh balancën përfitim/risk. Parimi i modeleve të ndarjes (bracketing) dhe formave (matrixing) mund të aplikohet nëse justifikohet në mënyrë shkencore në protokoll.

ë. Në situata të caktuara, seri shtesë duhet të përfshihen në studimin e vazhdueshëm të qëndrueshmërisë. Për shembull, një studim i

vazhdueshëm i qëndrueshmerisë duhet të realizohet mbas gdo ndryshimi apo devijimi të rëndësishëm nga progesi apo paketimi. Cdo ripunim, ripërpunim apo ripërdorim duhet gjithashtu të merret në shqyrtim për t'u përfshirë.

f. Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmerisë duhet t'ju vihen në dispozicion personelit kryesor dhe, në veganti, Person-it/ave të Kualifikuar. Kur studimet vazhdueshme të qëndrueshmerisë realizohen në një filial tjetër nga filiali i fabrikimit të barit të pa paketuar (bulk) ose barit të gatshëm për përdorim, duhet të egzistojë një marrëveshje me shkrim ndërmjet palëve të interesuara. Rezultatet e studimeve të vazhdueshme të qëndrueshmerisë duhet të jenë të disponueshme në filialin e fabrikimit për t'u rishikuar nga ana e autoritetit kompetent.

g. Tendencat jo tipike duhet të shqyrtohen, në bazë të specifikimit apo rëndësisë. Cdo rezultat i konfirmuar i bazuar në specifikimin apo gdo tendencë negative serioze duhet të raportohet pranë autoriteteve kompetentë përkatëse. Impakti i mundshëm mbi seritë në treg duhet të shqyrtohet sipas Kreut 9 të PMF-së të barnave dhe në konsultim me autoritetet kompetente përkatëse.

gj. Një përmbledhje e të gjitha të dhënave të grumbulluara, përfshirë gdo konkluzion të përkohshëm mbi programin, duhet të jetë me shkrim dhe të ruhet. Përmbledhja në fjalë duhet t'i nënshtrohet rishikimit periodik.

Kreu 8

Kontraktimi

8.1 Parimet

Çdo veprimtari që mbulohet nga Praktika e Mirë e Fabrikimit dhe që realizohet nëpërmjet kontraktimit duhet të përcaktohet, rregullohet dhe kontrollohet në mënyrë të përshtatshme me qëllim që të shmangen keqkuptimet që mund të çojnë në një produkt apo operacion të një cilësie të pakënaqshme. Ndërmjet Dhënësit të Kontratës dhe Marrësit të Kontratës duhet një kontratë me shkrim në të cilën të jenë përcaktuar qartë detyrat e secilës palë. Sistemi i Administrimit të Cilësisë i Dhënësit të Kontratës duhet tregojë qartë mënyrën se si Personi i Kualifikuar i cili çertifikon çdo seri të produktit për t'u hedh në treg ushtron përgjegjësinë etij të plotë.

Ky kre merret me përgjegjësitë e prodhuesit për kundrejt Autoritetet kompetente rregullatore në lidhje me dhënien e autorizimit të tregëtimit dhe autorizimit të prodhimit. Ai në asnjë nuk është menduar mënyrë të ndikojë mbi detyrimet përkatëse të Dhënësit të Kontratës dhe Marrësit të Kontratës ndaj konsumatorëve, të cilat trajtohen nga dispozita të tjera ligjore ose rregullatore.

8.2 Të përgjithshme

a. Veprimtaritë e kontraktuara, produktet dhe operacionet me të cilat ato lidhen, si dhe marrëveshjet teknike të bëra në lidhje me ato, duhet të mbulohen nga një Kontratë e shkruar.

b. Të gjitha marrëveshjet për veprimtaritë e kontraktuara, përfshirë ndryshimet e propozuara në marrëveshjet teknike ose të tjera duhet të jenë në përputhje me rregulloret në fuqi dhe, kur aplikohet, me Autorizimin e Tregëtimit për produktin në fjalë.

c. Kur zotëruesi i autorizimit të tregëtimit dhe prodhuesi nuk janë të njëjtët, duhet të bëhen rregullimet e duhura, duke marrë parasysh parimet e përshkruara në këtë kre.

8.3 Dhënësi i kontratës

a. Sistemi i Cilësisë Farmaceutike i Dhënësit të Kontratës duhet të përfshijë kontrollin dhe rishikimin e veprimtarive të kontraktuara. Dhënësi i Kontratës është përgjegjës për garantimin e proceseve të nevojshme të cilat mundësojnë kontrollin e veprimtarive të kontraktuara. Këto procese gjithashtu duhet të përfshijnë principet e administrimit të rrezikut të cilësisë.

b. Para fillimit të veprimtarive të kontraktuara, Dhënësi i Kontratës është përgjegjës për vlerësimin e ligjshmërisë, përshtatshmërisë dhe kompetencës së Pranuesit të Kontratës për të kryer me sukses veprimtaritë e kontraktuara. Dhënësi i Kontratës është gjithashtu përgjegjës për siguruar nëpërmjet Kontratës që në veprimtaritë e kontraktuara zbatohen parimet dhe udhëzimet e Praktikës së Mirë të Fabrikimit, ashtu si interpretohen në këtë rregullore.

c. Dhënësi i Kontratës duhet të pajisë Marrësin e Kontratës me të gjithë informacionin dhe njohuritë e nevojshme për kryerjen në mënyrë korrekte të operacioneve të kontraktuara, në përputhje me kërkesat ligjore në fuqi dhe Autorizimin e Tregtimit për produktin në fjalë. Dhënësi i Kontratës duhet të sigurojë që Marrësi i Kontratës është plotësisht i vetëdijshëm për çdo problem lidhur me produktin/barin ose me punën e cila mund të paraqesë ndonjë rrezik për ambientet, pajisjet, personelin, materialet ose produktet e tjera të tij.

d. Dhënësi i Kontratës duhet të mbikqyrë dhe rishikojë performancën e Marrësit të Kontratës, si dhe të identifikojë dhe zbatojë çdo përmirësim të nevojshëm.

e. Dhënësi i Kontratës është përgjegjës për shqyrtimin dhe vlerësimin e të dhënave dhe rezultateve që lidhen me veprimtaritë e kontraktuara. Ai duhet gjithashtu të sigurojë, qoftë nga ai vetë, ose bazuar në konfirmimin e Personit të Kualifikuar të Marrësit të Kontratës, që të gjitha produktet dhe materialet që i janë dorëzuara atij nga Marrësi i Kontratës janë përpunuar në përputhje me Praktikën e Mirë të Fabrikimit dhe Autorizimin e Tregtimit.

ë. Kur Dhënësi i Kontratës është një prodhues dhe/ose zotërues i Autorizimit për tregtim vendas duhet të merret në konsideratë që deri në krijimin e një përvoje të përshtatshme (p.sh. disa vjeçare) Marrësi i Kontratës të jetë një kompani që ushtron veprimtarinë në vendet e Bashkimit Europian, Zvicër, SHBA, Kanada, Japoni, Australi ose vendet e Ballkanit.

8.4 Marrësi i Kontratës

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

b. Marrësi i Kontratës duhet të sigurohet që të gjithë produktet, materialet dhe njohuritë që i janë dhënë nga Dhënësi i Kontratës janë të përshtatshme për qëllimin e synuar.

c. Marrësi i Kontratës nuk duhet të nënkontraktojë me një pale të tretë ndonjë pjesë të punës që i është besuar atij sipas Kontratës, pa vlerësimin paraprak të Dhënësit të Kontratës dhe aprovimit të marrëveshjeve prej këtij të fundit. Marrëveshjet e bëra midis Marrësit të Kontratës dhe çdo pale të tretë duhet të sigurojnë që informacioni dhe njohuritë, përfshi edhe vlerësimin e përshtatshmërisë së palës së tretë, të jenë disponibël në të njëjtën mënyrë sikurse midis Dhënësit dhe Pranuesit fillestar të Kontratës.

ç. Marrësi i Kontratës nuk duhet të bëjë ndryshime të pa autorizuara, jashtë kushteve të Kontratës, të cilat mund të ndikojnë negativisht në cilësinë e veprimtarive të kontraktuara nga Dhënësi i Kontratës.

d. Marrësi i Kontratës duhet të kuptojë që veprimtaritë e kontraktuara, përfshi analizën me kontraktim, mund të jenë subjekt i inspektimit të autoriteteve kompetente.

8.5 Kontrata

a. Ndërmjet Dhënësit të Kontratës dhe Marrësit të Kontratës duhet të hartohet një Kontratë, e cila specifikon përgjegjësitë përkatëse të tyre dhe proceset e komunikimit lidhur me veprimtaritë e kontraktuara. Aspektet teknike të Kontratës duhet të hartohen nga persona kompetentë me njohuri të përshtatshme lidhur me veprimtaritë e kontraktuara dhe Praktikën e Mirë të Fabrikimit. Të gjitha marrëveshjet për veprimtaritë e kontraktuara duhet të jenë në përputhje me ligjet dhe rregulloret në fuqi dhe me Autorizimin e Tregtimit për produktin në fjalë, dhe të miratuara nga të dy palët.

b. Kontrata duhet të specifikojë mënyrën sesi Personi i Kualifikuar lejon/liron serinë për shitjeje, siguron që çdo seri ka qenë e fabrikuar dhe verifikuar për përputhjen me kërkesat e Autorizimit të Tregtimit.

c. Kontrata duhet të përshkruajë qartë se kush merr përsipër çdo hap të caktuar të veprimtarisë së kontraktuar, p.sh. administrimin e njohurive, transferimin e teknologjisë, zinxhirin e furnizimit, nënkontraktimin, cilësinë dhe blerjen e materialeve, testimin dhe lëshimin e materialeve, prodhimin dhe kontrollet e cilësisë (përfshirë kontrollet në proces, marrjen e mostrave dhe analizën).

ç. Të gjitha të dhënat e lidhura me veprimtaritë e kontraktuara, p.sh. të dhënat lidhur me prodhimin, analizën dhe shpërndarjen, apo kampionet/mostrat referencë, duhet të mbahet nga ose të jetë në dispozicion të Dhënësit të Kontratës. Çdo e dhënë e rëndësishme për vlerësimin e cilësisë së një produkti në rast ankesash apo të ndonjë defekti të dyshuar, apo për hetim në rastin e dyshimeve për ndonjë falsifikim të produktit duhet të jetë e disponueshme dhe e specifikuar në procedurat përkatëse të Dhënësit të Kontratës.

d. Kontrata duhet të mundësojë Dhënësin e Kontratës për të audituar veprimtaritë e kontraktuara që kryhen nga Marrësi i Kontratës ose nënkontraktuesit për të cilët është rënë bashkarisht dakort.

Kreu 9

Ankesat dhe Terheqja e Produktit

9.1 Ankesat

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

Furnizimi me barna është i ndaluar dhe ato tërhiqen nga tregu, nëse është marrë opinioni 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 autorizuar për përdorimin e barit;
- g. përmbajtja sasiore dhe cilësore nuk është si ajo e deklaruar;
- d. kontrollet mbi barnat dhe/ose mbi përbërësit dhe kontrollet në një fazë të ndërmjetme të procesit të fabrikimit nuk janë kryer ose nëse disa kërkesa ose detyrime të tjera në lidhje me dhënien e autorizimit të fabrikimit nuk janë përmbushur.

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

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

Për sa më sipër:

- a.** Duhet të përcaktohet një person përgjegjës së bashku me personelin e mjaftueshëm mbështetës për trajtimin e ankesave dhe për të vendosur mbi masat që do të ndërmerren. Në rast se ky person nuk është Person i Kualifikuar, të dytët/personat mbështetës duhet të bëhen me dije për gdo ankesë, shqyrtim apo tërheqje.
- b.** Duhet të egzistojnë procedura me shkrim të cilat përshkruajnë veprimin që do të ndërmerret përfshirë nevojën për të marrë në konsideratë një tërheqje në rastin e një ankese që lidhet me një defekt të mundshëm të produktit.
- c.** Çdo ankesë që lidhet me defektet e një produkti duhet të regjistrohet me të gjitha detajet dhe të shqyrtohet plotësisht. Normalisht personi përgjegjës për Kontrollin e Cilësisë duhet të përfshihet në studimin e problemeve të tilla.
- ç.** Nëse zbulohet një defekt i produktit/barit apo dyshohet në një seri, duhet të merret në konsideratë verifikimi i serive të tjera për të përcaktuar nëse ato janë gjithashtu të ndikuara. Në vecanti, seritë e tjera të cilat mund të përmbajnë seri difektoze të ripunuara, duhet të shqyrtohen.
- d.** Të gjitha vendimet dhe masat e ndërmarra si pasojë e një ankese duhet të regjistrohen dhe paraqiten në dokumentet e serisë korresponduese.
- dh.** Dokumentet e ankesave duhet të rishikohen rregullisht për cdo problem specifik apo të përsëritur të cilat kërkojnë vëmendje dhe mundësisht tërheqjen e produkteve të hedhura në treg.
- e.** Vëmendje e vecantë duhet të kushtohet për të përcaktuar nëse një ankesë është shkaktuar nga ndonjë falsifikim.
- ë.** Autoritetet kompetente duhet të informohen nëse një fabrikues po shqyrton marrjen e një veprimi mbas fabrikimit defektoz të mundshëm, përkeqësimit të produktit, zbulimit të falsifikimit apo cdo problemi tjetër serioz të cilësisë së një produkti/bari.

9.2 Tërheqjet

- a.** Një person duhet të përcaktohet si përgjegjës për zbatimin dhe kordinimin e tërheqjeve dhe duhet të mbështetet me personelin e nevojshëm për të trajtuar të gjitha aspektet e tërheqjeve sipas nivelit të 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 cdo veprimtari tërheqëse.

b. Duhet të krijohen procedura me shkrim, të cilat verifikohen dhe përditësohen rregullisht kur nevojitet, me qëllim organizimin e çdo aktiviteti tërheqje.

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

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

d. Dokumentet e shpërndarjes duhet t'ju vihen në dispozicion menjëherë person-it/ave përgjegjës për tërheqjet dhe duhet të përmbajnë informacion të mjaftueshem mbi grosistët/ distributorët dhe blerësit që furnizohen drejtë për së drejti (adresat, numrat e telefonit dhe/ose faksit gjatë dhe jashtë orarit të punës, seritë dhe sasisë e dorëzuara), përfshirë të dhëna mbi produktet e eksportuara dhe mostrave mjekësore.

dh. Produktet/barnat e tërhequra duhet të identifikohen dhe ruhen vegmas në një ambient të sigurtë në pritje të një vendimi mbi fatin/destinacionin e tyre.

e. Zhvillimi i progesit të tërheqjes duhet të regjistrohet dhe lëshohet një raport përfundimtar, duke përfshirë një bashkërendim ndërmjet sasive të shpërndara dhe atyre të tërhequra.

ë. Efikasiteti i masave të tërheqjeve duhet të vlerësohet rregullisht.

Kreu 10

Vetë inspektimi

10.1 Qëllimi

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

a. Çështje të personelit, ambientet, pajisjet, dokumentacioni, prodhimi, kontrolli i cilësisë, shpërndarja e barnave, masat për trajtimin e ankesave dhe tërheqjeve dhe vetëinspektimi duhet të shqyrtohen në intervale sipas një programi të rregulluar paraprakisht, me qëllim verifikimin e pajtueshmërisë së tyre me parimet e Sigurimit të Cilësisë.

b. Vetëinspektimet duhet të kryhen në mënyrë të pavarur dhe të hollësishme nga person-i/t kompetentë të caktuar nga kompania. Auditet e pavarura nga ekspertë të jashtëm mund të jenë gjithashtu të dobishme.

c. Të gjitha vetë inspektimet duhet të regjistrohen. Raportet duhet të përmbajnë të gjitha vërejtjet e bëra gjatë inspektimeve dhe sipas rastit, propozimet për masa korigjuese. Deklaratat mbi masat e marra më pas duhet të regjistrohen gjithashtu.

Kreu 11

Inspektimi

11.1 Komisioni për Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të Barnave (KVKFB)

- a.** KVKFB-ja inspekton fabrikuesin për të verifikuar përmbushjen e kërkesave për fabrikim të barnave.
- b.** KVKFB-ja kryen inspektime me njoftim paraprak duke paraqitur tek subjekti që do të inspektohet planin e kontrollit dhe kohëzgjatjen paraprake të inspektimit.
- c.** KVKFB-ja kryen inspektime periodike jo me pak se një here në dy vjet. Nëpërmjet tyre verifikohet vazhdimësia e përmbushjes së kërkesave për fabrikim të barnave dhe zbatimi i rregullores së PMF-së të barnave.
- d.** KVKFB-ja inspekton fabrikuesin e barnave dhe çdo laborator ose çdo fabrikë të kontraktuar prej tij.
- e.** KVKFB-ja pas çdo inspektimi nxjerr një raport përmbajtja e të cilit i komunikohet fabrikuesit i cila ka qenë objekt i inspektimit. Në raport duhet të shprehen qartë qëllimi i inspektimit dhe konkluzioni i dalë prej tij.
- f.** Kur nuk plotësohen kërkesat për fabrikim të barnave lihet afat 30 ditë për plotësimin e tyre. Nëse pas këtij afati kërkesat nuk janë plotësuar, KVKFB-ja i propozon Ministrit të Shëndetësisë heqjen e Autorizimit të Fabrikimit.

11.2 Qendra Kombëtare e Kontrollit të Barnave (QKKB)

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

11.3 Detyrimet e Fabrikuesit

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

Kreu 12

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

12.1 Autorizimi i Fabrikimit të barnave

- a.** Të gjithë fabrikuesit e barnave në Republikën e Shqipërisë, duhet t'i

nënshtrohen mbajtjes së Autorizimit të Fabrikimit. Ky autorizim kërkohet pavarësisht nëse barnat e prodhuara janë të destinuara për eksport.

b. Autorizimi i përmendur në pikën “a”, kërkohet për prodhimin e plotë, të pjesshëm, si dhe për proceset e ndryshme të ndarjes, paketimit dhe prezantimit.

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

d. Autorizimi i përmendur në pikën “a”, kërkohet edhe në rastet kur barnat e importuara i nënshtrohen proceve të tjera të fabrikimit.

e. Me qëllim që të merret Autorizimi i Fabrikimit, kërkuesi duhet të përmbushë detyrimisht kërkesat e mëposhtme:

- i.* specifikon format farmaceutike që duhet të prodhohen ose importohen dhe vendin ku ata duhet të prodhohen dhe/ose kontrollohen;
- ii.* ka në dispozicion për prodhimin ose importimin e përmendur më sipër, mjedise të përshtatshme dhe të mjaftueshme, pajisje teknike dhe mjete kontrolli që përmbushin kërkesat ligjore në lidhje me prodhimin, kontrollin dhe ruajtjen e barnave;
- iii.* ka në dispozicion të tij një drejtues teknik, i cili duhet të jetë një farmacist me eksperiencë;
- iv.* ka në dispozicion të prodhimit të paktën një Person të Kualifikuar, i cili para lejimit/lirimit të çdo serie çertifikon në një regjistër ose një dokument të barasvlefshëm për këtë qëllim, që seria e barit është prodhuar dhe kontrolluar në përputhje me legjislacionin farmaceutik në fuqi si dhe me kërkesat e autorizimit të tregtimit.

ë. Autorizimi i Fabrikimit leshohet nga Ministri I Shëndetësisë sipas propozimit të bërë nga grupi i eksperteve të Komisionit për Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të Barnave në Republikën e Shqipërisë, bazuar në raportin e inspektimit të tij pas pajisjes me licencën e posaçme të ushtrimit të veprimtarisë.

f. Autorizimi zbatohet vetëm për ambjentet e përcaktuara në kërkesë si dhe për barnat dhe format farmaceutike të përcaktuara në të njëjtën kërkesë.

g. Koha e marre për procedurën e dhenies së Autorizimit të Fabrikimit të mos i kalojë 45 ditë nga dita e paraqitjes së kërkesës. Kërkuesi së bashku me kërkesën duhet të paraqesë edhe licencën e ushtrimit të profesionit. Nëse zotëuesi i Autorizimit të Fabrikimit kërkon një ndryshim në ndonjë nga kërkesat e përcaktuara në pikën “e” koha e marre për procedurën në lidhje me këto kërkesa nuk i kalon 30 ditë.

h. Zotëuesi i autorizimit të fabrikimit, është i detyruar që të paktën:

- i.* të ketë në dispozicion shërbimet e personelit që përmbush kërkesat ligjore ekzistuese në lidhje me prodhimin dhe kontrollin e cilësisë së barnave të prodhuara;
- ii.* të njoftojë paraprakisht Autoritetet Kompetente për çdo ndryshim që ai mund të dojë të bëjë në lidhje me kërkesat sipas pikës “e”; Autoritetet Kompetente, në çdo rast, informohen menjëherë nëse Personi i Kualifikuar i përmendur në pikën “e”, është zëvendësuar papritur;
- iii.* të lejojë për kontroll në çdo kohë, në mjediset e tij, Komisionin për Verifikimin e Kushteve të Fabrikimit të Barnave si dhe Inspektorët e Qendrës Kombëtare të Kontrollit të Barnave.

- iv.* t'i mundësojë personelit kyesor dhe personave të kualifikuar, të kryejnë detyrat e tyre tekniko profesionale,
- v.* të respektojë parimet dhe udhëzimet e Praktikës së Mirë të Fabrikimit dhe Ruajtjes së barnave.

12.2 Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave

a. Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave u lëshohet fabrikuesve që janë Mbajtës të Autorizimit të Fabrikimit, bazuar në raportin e inspektimit të KVKFB-së.

b. Çertifikata e Praktikës së Mirë të Fabrikimit të barnave lëshohet nga Kryetari i KVKFB-se dhe ka afat dy vjecar me të drejte perseritje nga data e inspektimit të fundit.

FJALOR I TERMAVE

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

Termet 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 (ligencë produkti, gertifikatë regjistrimi)
marketing authorization (product licence, registration certificate

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

"Air-lock" - Porte ajri

Një hapësirë e mbyllur me dy ose me 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 porte ajri është krijuar për të kaluar si njerëzit ashtu edhe makinerite.

Paketim
Packing

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

Autoritet Kompetent

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

Bar i pa paketuar
bulk product

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

Bar i gatshëm për përdorim
finished product

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

Dërgesë
consignment (or delivery)

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

Dokumentet e prodhimit të serisë
batch records

Të gjitha dokumentet e lidhura me

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

Fuqi e barit

strength of the medicinal product

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

Fabrikues

Manufacturer

Mbajtësi i Autorizimit të Fabrikimit

Garantimi/sigurimi i cilësisë farmaceutike

quality assurance

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

HVAC

Heating, Ventilating and Air Conditioning

Ngrohje, Ventilim dhe Ajër i Kondicionuar

Kualifikim

Qualification

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

Kontrolli i cilësisë

quality control

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

Kalibrim

Calibration

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

Kontaminim i kryqëzuar

cross contamination

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

Kontrolli në proces

in-process control

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

Kthim

Return

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

Karantinë

Quarantine

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

Lëndët e para

starting materials

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

Lëndë

substance

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

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

Lejimi/Lirimi

Release

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

ICH

International Conference on Harmonisation.

Me 1990 vullneti politik për afrimin ne funksionet me interes të përbashket 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.

Numër serie

batch number (or lot number)

Shënim:

Primary material-paketues parësor, në kontakt me barin. Secondary material- paketues dytësor, jo në kontakt me barin. Një kombinim i veçantë numrash dhe/ose gërmash të cilat identifikojnë një seri në mënyrë specifike.

Operacione kritike

critical operation

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

Person i kualifikuar*qualified Person*

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

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

-Fizikë eksperimentale,

-Kimi të përgjithshme dhe inorganike

-Kimi organike

-Kimi analitike,

-Kimi farmaceutike, përfshi dhe analizë barnash,

-Biokimi (mjekesore) të përgjithshme dhe të aplikuar -Fiziologji

-Mikrobiologji -Farmakologji -Teknologji farmaceutike - Toksikologji

-Farmakognozi (studim të përmbajtjes dhe të efekteve të lëndëve aktive natyrale me origjinë bimore dhe shtazore)

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

Procedure*procedures*

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

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

Procedurat Standarte të punës (PSP)*standard operating procedure (SOP)*

Një procedure e shkruar dhe e autorizuar që jep udhëzime për kryerjen e operacioneve jo detyruesisht specifike për një produkt ose material të dhënë p.sh. operacionet e pajisjeve, mirëmbajtjes dhe pastrimit, validimit, pastrimit të ambjentëve 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*

barit të gatshëm për përdorim

Të gjitha operacionet që përfshihen në përgatitjen e një bari, nga marrja e materialeve, përpunimi dhe paketimi, deri në përfundimin e

Produkt i ndërmjetëm*intermediate product*

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

Ripërdorim*recovery*

Rikthim në gjendjen fillestare

Futja në përdorim të piete ose të pjesshëm i serive të mëparshme me cilësinë e kërkuar në një seri tjetër në një fazë të përcaktuar të fabrikimit Futja në përdorim të piete ose të pjesshëm i serive të mëparshme (ose tretësve të ridistilluar dhe produkteve të ngjashme) të cilësia e kërkuar në një seri tjetër gjatë një faze të caktuar të fabrikimit. Ajo përfshin heqjen e papastërtive nga mbetjet për të përfituar një lëndë të pastër ose rikthimin në gjendjen fillestare të materiaieve të përdorura për një ndarje të përdorimit.

Ripërpunimi*reprocessing*

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

Specifikimet*specifications*

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

Steriliteti*sterility*

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

Sistem*system*

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

Sistem kompjuterik*computerised system*

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

Seri
batch (or lot)

Një sasi e përcaktuar e iëndës së parë, materiaieve paketuese dhe produktit të prodhuar në një nga seritë e prodhimit, e cila duhet të jetë homogjene .

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

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

Terheqje
Recall

Terheqja 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 mikroorganizmat, inde etj.

Zonë e pastër
clean area

Një zonë me kontroll ambjenti të përcaktuar nga grimcat dhe ndotja mikrobiale, ndërtuar dhe përdorur në mënyrë të tillë që të reduktojë hyrjen, shumimin dhe mbajtjen e ndotësve brenda në zonë. Shënim ; nivelet e ndryshme të kontrollit të ambjentit mund të përcaktohen në një guidë shtesë për Fabrikimin e barnave sterile.

Validim
validation

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

**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.