



REPUBLIKA E KOSOVËS / REPUBLIKA KOSOVA / REPUBLIC OF KOSOVA	
Ministria e Shëndetësisë / Ministarstvo Zdravstva / Ministry of Health	
Agjencia Kosovare për Produktet dhe Pajisjet Medicinale / Kosovo Agency for Medicines Products	
Nr. Org. Org. Jed. / Org. Unit	01
Nr. Prot. Br. Prot. / Prot. No.	5396
Nr. i faqes Broj stranica / No. pages	- 12 -
Data Datum / Date	06.11.2019

REPUBLIKA E KOSOVËS / REPUBLIKA KOSOVA / REPUBLIC OF KOSOVA

QEVERIA E KOSOVËS / VLADA KOSOVA / GOVERNMENT OF KOSOVA

MINISTRIA E SHËNDETËSISË / MINISTARSTVO ZDRAVSTVA / MINISTRY OF HEALTH

Agjencia e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale – AKPPM  
Kosovska Agencija za Lekove i Medicinska Sredstva – KALIMS

Kosovo Medicines Agency – KMA

Data/Date:	31/10/2019
Për/To	Dr.Sc. Ardian Rugova – UD i Kryeshefit Ekzekutiv i AKPPM-së
Nga/From:	Nënkomision për shqyrtimin dhe përpilimin e listës së produkteve galene dhe diferencimin e tyre nga produktete medicinale sipas vendimit me nr. Protokoli 2076/4 të datës 24.05.19
Lenda/:Subject	Përpilimi i udhëzuesit standard për diferencimin e produkteve galene nga ato medicinale

I nderuar,

Duke u bazuar në Vendimin Nr. 208/V/2019, Nën-komisioni ka përpiluar udhëzuesin standard për diferencim e produkteve galene nga ato medicinale.

Të bashkëngjitur gjeni udhëzuesin standard për diferencim e produkteve galene nga ato medicinale.

Përbërja e Nën-komisionit:  
Ardian Ukmata –Kryesues  
Nderim Kryeziu –Anëtar  
Sulltane Havolli - Anëtare  
Afërdita Camaj Isa - Anëtare

## **Udhëzues për klasifikimin e produkteve medicinale galenike (përgatesave galenike) nga produktet e përgatitura në shkallë industriale që kanë Autorizim Marketingu**

### **1. Qëllimi**

Ky udhëzues rrjedh nga Udhëzimi Administrativ 03-2015 LABORATORET GALENIKE dhe shërben si mjet komplementar për klasifikimin e përgatesave galenike dhe diferencimin e tyre nga produktet dhe pajisjet e tjera të cilat regjistrohen nga procedurat përkatëse nga AKPPM. Me anë të këtij udhëzuesi krijohet një standard më i detajuar për regjistrimin e produkteve medicinale galenike.

Procesi i prodhimit dhe regjistrimit të produkteve galenike duhet të jetë në përputhje me UA Udhëzim Administrativ 03-2015 LABORATORET GALENIKE në fuqi për laboratorët galenikë dhe parimet e përcaktuara në këtë udhëzim.

### **2. Fusha e aplikimit**

Ky udhëzues mbulon vetëm produktet medicinale për përdorim njerëzor. Produkte të tjera, të tilla si pajisjet medicinale, produktet herbale (tradicionale ose *ëll established use*) si dhe produktet kozmetike janë jashtë fushëveprimit të këtij udhëzuesi.

Ky udhëzues zbatohet për përgatesat galenike (magjistrale dhe oficinale) të njohura edhe si preparate farmaceutike që nuk kanë autorizim marketingu, dmth produkte medicinale të përgatitura për nevojat e veçanta të pacientëve nga barnatoret e komunitare dhe spitalore, laboratorët galenë.

Dispozitat mbulojnë të gjitha përgatesat galenike, si ato *ex tempore* (magjistrale-*compounding*) dhe ato oficinale, dhe zbatueshmëria e tyre varet nga rezultati i vlerësimit të rrezikut të përgateses farmaceutike.

### **3. Përkufizime**

**Produkt galenik oficial** - është produkti i përgatitur në laborator galenë sipas standardeve të një farmakopeje të njohur apo udhëzuesve shkencor farmaceutikë.

**Produkt galenik magjstral** - Përgatesat farmaceutike për pacientin ose grup të pacientëve të përgatitura sipas një recete mjekësore.

**Produktet medicinale herbale** - Kanë indikacione që ekskluzivisht janë të përshtatshme për produktet tradicionale herbale medicinale, të cilat në saje të përbërjes dhe qëllimit të tyre janë të destinuara dhe të dizajnuara për përdorim pa mbikqyrjen e mjekut:

- a. janë ekskluzivisht për administrim në përputhje me një fuqi dhe dozim të specifikuar,
- b. janë preparate për përdorim oral, të jashtëm dhe/ose për inhalim
- c. kanë periudhë të shfrytëzimit tradicional së paku tridhjetë (30) vite para datës së aplikimit, duke përfshirë të paktën pesëmbëdhjetë (15) vite të përdorimit në Evropë,
- d. të dhënat mbi shfrytëzimin tradicional të produktit medicinal janë të mjaftueshme; në veçanti produkti është dëshmuar se nuk është i dëmshëm në kushtet specifike të përdorimit, dhe ka efekte të pritshme farmakologjike në bazë të përvojës afatgjate të përdorimit.

**Pajisje medicinale** - çdo instrument, pajisje, aplikim, material apo artikull tjetër, qoftë i përdorur vetëm ose në kombinim, përfshirë programin kompjuterik për aplikimin e duhur i cili nga prodhuesi është i destinuar për tu përdorur për qeniet njerëzore me qëllim të:

- a. diagnostikimit, parandalimit, monitorimit, trajtimit apo lehtësimit së sëmundjes,
- b. diagnostikimit, monitorimit, trajtimit, lehtësimit, apo kompensimit për një lëndim ose paafësi,
- c. hulumtimit, zëvendësimit apo modifikimit të anatomisë apo të procesit fiziologjik,
- d. kontrollimit të mbarësisht dhe kontrollimit të shtatzënisë; që nuk e arrin veprimin e tij kryesor të synuar në trupin e njeriut me aktivitet farmakologjik, imunologjik apo metabolik, edhe në qoftë se është ndihmuar në funksionin e tij nga këto mjete; definicioni përfshin pajisjet e destinuara për të administruar produktin medicinal apo të cilat përfshijnë si pjesë përbërëse substancën e cila, nëse përdoret ndaras do të jetë produkt medicinal dhe e cila ka mundësinë të veprojë në trup me veprim që ndihmon veprimin e pajisjes.

**Praktikat e mira prodhuese (GMP):** pjesa e sigurisë së kualitetit që siguron se produktet janë prodhuar në mënyrë konsistente dhe të kontrolluar në pajtim me standardet e kualitetit në përshtatshmëri me qëllimin e përdorimit të tyre. (Praktikat e përcaktuara në Direktivën e Komisionit Europian 2003/94 / EC dhe EudraLex, Vëllimi 4, mbi Udhëzimet për praktikat e mira prodhuese për produkte medicinale për përdorim njerëzor dhe veterinar).

**Praktikat e mira të distribuimit (PMD):** pjesa e sigurisë së kualitetit që siguron që produktet janë deponuar, transportuar dhe manipuluar në mënyrë konsistente dhe nën kushte të përshtatshme siç kërkohet me Autorizimin për Marketing ose specifikimin e produktit.

Barnatoret dhe Laboratoret Galene që merren me prodhimin e përgatesave galenike duhet tu përshtaten rregullave për praktikat e mira të shpërndarjes (GDP).

**Furnizimi i jashtëm** (shih shënimin 1, procedura model për vlerësimin e rrezikut): çdo furnizim i përgatesave galenike nga laboratorit galen, përveç atyre drejtpërdrejtë të pacienti

**Furnizimi i brendshëm** (shih shënimin 1, procedura model për vlerësimin e rrezikut): furnizimi i drejtpërdrejtë i përgatesave galenike të pacientët nga laboratorit galen.

**Ekuivalent farmaceutik:** një produkt medicinal që ka të njëjtat substanca aktive (pavarësisht nga ekscipientët), qëllim të njëjtë ose të ngjashëm përdorimi, forcë ekuivalente, dozim dhe rruga e njëjtë/ngjashme të administrimit.

#### **4. Parimet themelore për aplikim**

Që një produkt medicinal të klasifikohet dhe të aplikojë si produkt medicinal galen duhet të plotësoj tre parime themelore:

**Nuk duhet të ketë ekuivalent farmaceutik të regjistruar me AM** – produktet medicinale galenike nuk këshillohen nëse ekziston një ekuivalent farmaceutik i përshtatshëm me autorizim marketingu në tregun kombëtar.

**Të dëshmojë se ka vlerë të shtuar** – produktet medicinale galenike janë me vlerë të shtuar nëse për arsye mjekësore, farmaceutike apo personale ato nevojiten për pacientë të caktuar ose nga grupe të qytetarëve me kërkesa të veçanta.

**Të ketë pajtueshmëri me monografi të farmakopeve apo ndonjë formulari nacional** – për përgatitjen e një produkti medicinal galen duhet të aplikohet një formulim i cili gjendet në farmakope të njohur ndërkombëtare apo ndonjë udhëzues shkencor farmaceutik. Të gjithë përbërësit e përfshirë në proces si ata aktiv, eksipientët, furnulimi, kontenjeret, etj., duhet të jenë në përputhje me kapitujt përkatës dhe monografitë e Farmakopesë Evropiane ose të ndonjë farmakopeje kombëtare. Kur nuk ekzistojnë monografi ose kapituj të përgjithshëm farmakopeal, atëherë cilësia kimike, farmaceutike dhe mikrobiologjike e materialeve fillestare duhet të jetë e përshtatshme për përdorim farmaceutik dhe të demonstron në bazë të metodave të validuara.

#### **5. Dosja e përgatesës galenike**

Dosja e produktit në rast të aplikimit për licencim si produkt galen duhet të jetë konform UA 03/2015 Laboratorët galenike. Pala aplikuese për aplikim duhet të dorëzojë dokumentacionin në bazë të nenit 15 të udhëzimit në fuqi UA 03/2015:

1. Aplikacioni
2. Licenca e laboratorit galenik
3. Certifikata e analizës për pilot seritë
4. Paketimi origjinal-mostra
5. Fletëudhëzuesi për pacient
6. Dëshmia e pagesës

## **6. Procesi i përgatitjes**

Të gjitha përgatesat galenike të përgatitura në laborator galen duhet të përgatiten duke përdorur një sistem të përshtatshëm të sigurimit të cilësisë. I tërë procesi i përgatitjes duhet të bëhet konform Udhëzimit Administrativ Nr.03/2015 Labororet galenike. Procesi i përgatitjes duhet të përshkruhet në aplikacionin për licencim të produktit galen.

## **7. Vlerësimi i rrezikut të përgatesës galenike**

Gjatë përgatitjes së përgatesave galenike, laboratorit galen duhet gjithmonë të vlerësoj rrezikun në mënyrë që të përcaktojë nivelin e sistemit të cilësisë dhe kushteve që duhet të zbatohen për përgatitjen e produktit galen.

Ky vlerësim i rrezikut duhet të marrë parasysh:

- a. formën e dozimit dhe rrugën e administrimit,
- b. sasinë e përgatitur,
- c. efektin farmakologjik të produktit medicinal për rrugën e parashikuar të administrimit,
- d. dritaret terapeutike (sasi dozimi për doza terapeutike),
- e. llojin e procesit të përgatitjes,
- f. furnizimin.

Vlerësimi i rrezikut duhet të marrë parasysh kontributin e përbërësve farmaceutikë aktivë dhe excipienteve në profilin e sigurisë të përgatesës galenike.

Procedura model për vlerësimin e rrezikut është përshkruar në Aneksin 1 dhe në shënimin 1. Me anë të kësaj procedurë rreziku klasifikohet në dy nivele: "preparate me rrezikshmeri të lartë" dhe "preparate me rrezikshmëri të ulët".

## **8. Qasja në dokumente e autoriteteve inspektuese ose sipas kërkesës**

Labororet galenike duhet të kenë të dhëna ose informacione kimike, farmaceutike dhe mikrobiologjike sipas rastit, në lidhje me përgatesat galenike në dispozicion për inspektim ose me kërkesë të autoriteteve.

## **9. Etiketimi**

Etiketimi korrekt është thelbësor për sigurinë e pacientit. Etiketa duhet të përmbaj informatat e mëposhtme, sipas rastit:

- a. emri dhe adresa e laboratorit galen,

- b. emri i përgatesës galenike, nëse është e aplikueshme,
- c. përbërja e plotë e përbërësve dhe sasia e substancës aktive,
- d. numri i serisë, nëse është e aplikueshme,
- e. data e skadimit ose informacioni rreth limiteve për përdorim,
- f. kushtet e ruajtjes,
- g. udhëzimet për përdorim dhe indikacionet,
- h. rruga e administrimit.

## **10. Rikonstituimi i produkteve medicinale në institucionet e kujdesit shëndetësor**

Rikonstituimi i produkteve medicinale duhet të bëhet në barnatore aty ku paraprakisht sigurohet se ka kushte për tu parandaluar kontaminimi në nivelet e kërkuara varësisht nga produktet që planifikohet të rikonstituohen. Rikonstituimi mund të bëhet në barnatoret komunitare dhe spitalore. Sipas rezolutës CM/Res (2016) 2 mbi praktikën e mira të rikonstituimit në institucionet shëndetësore për produktet medicinale për përdorim parenteral, institucioni i kujdesit shëndetësor mund të vendosë dhe dokumentojë nëse një produkt medicinal është i përshtatshëm për rikonstituimin në një institucion të caktuar.

## **11. Roli i autoriteteve**

Në plotësim-ndryshimet e ardhshme të propozohet që në licencimet e barnatoreve të deklarohen barnatoret që kryejnë rikonstituim dhe të vlerësohen kushtet për një proces të tillë sipas dispozitave të përcaktuara në rregulloren CM/Res (2016) 2 për praktikën e mira të rikonstituimit në institucionet e kujdesit shëndetësor për produktet medicinale për përdorim parenteral.

## **12. Transparenca dhe siguria**

Laboratoret galenike duhet të krijojnë një sistem të përshtatshëm për raportimin e çështjeve të cilësisë dhe sigurisë. Ky sistem duhet të jetë i tillë në mënyrë që të përfshijë informata të cilësisë dhe sigurisë për të gjitha proceset e përfshira. Laboratoret galenike duhet të kenë në dispozicion të dhenat për aktivitete përgatitore të cilat kryhen. Poashtu ky sistem të funksionojë në mënyrë që të raportohen nga prodhuesi dyshimet eventuale për seritë e plasuar.

Përgatitja e produkteve galenike oficinale për stok Me qëllim të transparencës në lidhje me përgatitjet e produkteve galenike oficinale për stok, prodhuesi duhet të ketë regjistra për inventar.

Regjistrat duhet të përmbajnë:

- a. emrat e laboratoreve galenike (kur ka më shumë se një pikë prodhuese) që përgatisin produkte galenike,

- b. përbërjen e plotë të përgatitjeve në dispozicion të laboratorit galen,
- c. Portofolion e produkteve medicinale galenike që prodhon laboratorit galenik përkatës

### **13. Mbikëqyrje**

Bazuar në informacionin e marrë nëpërmjet sistemit të njoftimit të lartpërmendur, autoritetet kompetente duhet të kryejnë inspektime të bazuara në rrezik.

Autoritetet kompetente duhet të kenë kompetenca për të pezulluar aktivitetet përgatitore.

### **14. Fletudhëzimi: informata për përdoruesin**

Bazuar në dosjen e produktit, informacioni thelbësor duhet t'i jepet pacientit. Nuk është e nevojshme të ketë informata rreth përgatitjes së produktit galenik. Një fletëpalosje që përmban informacione specifike për produktin rekomandohet si informacioni i përgjithshëm për pacientët në lidhje me terapinë dhe përdorimin e përgatitjes galenike, duke përfshirë indikacionet në disa raste specifike.

### **15. Eksporti/importi i përgatesave galenike**

Exporti/importi bëhet në përputhje me UA Nr .03/2015.

### **16. Aneks 1.**

#### **16.1. Modeli për vlerësimin e rrezikut**

Ky është një model i propozuar për vlerësimin e rrezikut në lidhje me atë nëse një preparat farmaceutik bartë një rrezik të lartë ose të ultë siç përmendet në këtë udhëzues. Metodave alternative të vlerësimit të rrezikut mund të aplikohen me kusht që të merret një vlerësim i duhur i rrezikut.

Vlerësimi i rrezikut duhet të konsiderojë gjithashtu kontributin e përbërësve aktivë farmaceutikë, ekspientëve dhe kontejnerëve në profilin e sigurisë të përgatitjes së përgatesës galenike.

Nën seksionet e mëposhtme 1 deri 5 përcaktohen kriteret e vlerësimit të rrezikut të përgatesave galenike. Çdo kriter vendimi ka një faktor të rrezikut të klasifikuar duke filluar nga 1 në 5. Shumëzimi i këtyre faktorëve të rrezikut rezulton në një numër, që tregon nivelin e sistemit të cilësisë që kërkohet për procesin e përgatesave galenike. Nëse numri është më i madh se 100, përgatesa konsiderohet si "përgatesë me rrezik të lartë"; nëse numri është i barabartë ose më i ulët se 100 konsiderohet si një "përgatesë me rrezik të ulët". Matrica e vendimit të bazuar në rrezik

### 16.1.1. Lloji i përgatesës

- a. Përgatesat parenterale = 5
- b. përgatesat oftalmike të përdorura në trauma ose kirurgji = 4
- c. përgatesat për inhalim = 4
- d. përgatesat dermale dhe transdermale = 4
- e. format e dozimit për administrimin e tretjes (të tilla si administrimi oral, sublingual dhe rektal) = 3
- f. Përgatesat oftalmike të përdorura në sy të paprekur = 1
- g. preparatet lëkurore dhe transdermale / format e dozimit ku steriliteti nuk kërkohet = 1

### 16.1.2. Sasia e përgatitur gjatë një viti (njësi)

Varësisht nga lloji i përgatesës dhe sasia e përgatitur çdo vit duhet të përcaktohet një faktor rreziku midis 1 dhe 5, duke marrë parasysh legjislacionin kombëtar ose udhëzimin. Rekomandohet të përcaktohet një grup i veçantë i faktorëve të rrezikut (1-5) për llojet e mëposhtme të përgatitjes, me një faktor rreziku prej 1 për sasi shumë të vogla:

- a. preparatet e lëngta dhe të forta (p.sh. pluhurat),
- b. përgatesat orale (forma të forta dozimi),
- c. përgatesat rektale,
- d. përgatesat dermale dhe transdermale,
- e. përgatesat oftalmike.

<u>Lloji i përgatesës/forma farmaceutike</u>	<u>Sasia e prodhuar gjatë një viti</u>				
preparate të lëngëta dhe preparate të forta (p.sh. pluhurat);	20000	10000	5000	2500	1
përgatesat orale (forma të forta dozimi);	20000	10000	5000	2500	1
përgatesat rektale;	10000	5000	2500	1250	1
përgatesat dermale dhe transdermale;	15000	7500	3750	1875	1
përgatesat oftalmike	1000	500	250	125	1
<b>faktori</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

### 16.1.3. Efekti farmakologjik i substancave aktive

- a. shumë i fortë = 5
- b. i fortë = 3
- c. i butë = 1



Për vlerësimin e efektit farmakologjik të substancave aktive merren parasysh kriteret e mëposhtme: ekzistenca e një monografie farmakopeale në nivel evropian, vetitë karcinogjene, vetitë mutagjene, toksiciteti ekologjik, rreziku i alergjisë, dritarja terapeutike, dozimi, stabiliteti (drita, O<sub>2</sub>, temperatura, ndryshimet në pH) dhe cilësia kimike, farmaceutike dhe mikrobiologjike.

#### 16.1.4. Procesi i përgatitjes

- a. mbushje aseptike = 5
- b. sterilizimi përfundimtar = 4
- c. shkrijë, përzierje jo me qëllim të rekonstituimit = 2
- d. hollimi jo për qëllimin e rekonstituimit = 2
- e. vetëm për mbushje (produkt jo-steril) = 1

#### 16.1.5. Furnizimi

- a. i jashtëm vetëm = 5
- b. kryesisht i jashtëm (I: E ≈ 1: 2) = 4
- c. i brendshëm dhe i jashtëm (I: E ≈ 1: 1) = 3
- d. kryesisht i brendshëm (I: E ≈ 2: 1) = 2
- e. vetëm i brendshëm = 1

### 16.2. Shembuj të vlerësimit të rrezikut

#### 16.2.1. Shembulli i parë - Acidi Borici otoguttae 3%

<b>Acidi borici otoguttae 3%</b>	
<b>Pergatitja</b>	për 10ml
Acidum boricum	0.3
Aqua purificata	3.2
Ethanolum 96% (V/V)	6.5
<p>Acidi borik tretet në ujë të pastër dhe të vluar duke e përzier. Tretësira ftohet dhe shtohet etanoli (96% V/V), përziehet dhe filtrohet.</p> <p><b>Paketimi</b> Paketohet në shishe plastike ose të qelqit me pikatore</p> <p><b>Veprimi</b> Antiseptik</p> <p><b>Perdorimi</b> Sipas përshkrimit të mjekut. Para përdorimit pikat për vesh ngrohen lehtë</p> <p><b>Ruajtja</b></p>	

E mbyllur mirë e mbrojtur nga drita në temperatureë deri në 25°C

Mënyra e llogaritjes së faktorit varësisht nga lloji i përgatesës dhe sasia për një vit.

Lloji i përgatesës/forma farmaceutike	Sasia e prodhuar gjatë një viti				
preparate të lëngëta dhe preparate të forta (p.sh. pluhurat);	20000	10000	5000	2500	1
përgatesat orale (forma të forta dozimi);	20000	10000	5000	2500	1
përgatesat rektale;	10000	5000	2500	1250	1
përgatesat dermale dhe transdermale;	15000	7500	3750	1875	1
përgatesat oftalmike	1000	500	250	125	1
<b>faktori</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
Acidi Borici otoguttae 3%					

Tipi i përgatesës	Sasia vjetore	Efekt i farmakologjik	Procesi i përgatitjes	Furnizimi	Faktori
Formë e dozuar ku nuk kërkohet steriliteti	15000	I mesëm	tretja përzierja	I jashtëm	
1	5	1	2	5	50

Faktori është 50, dmth më i vogël se 100, pra klasifikohet me rrezikshmëri të ulët.

#### 16.2.2. Shembulli i dytë- Ephedrini hydrochloridi rhinoguttae 0.25%

Ephedrini hydrochloridi rhinoguttae 0.25%,0.5%,1% et 2%				
Përgatitja	0.25%	0.50%	1%	2%
Ephedrinum hydrochloridum	0.25	0.5	1	2
Natrii chloridi solutio 0.7% q.s ad	100	100	100	100

Kloruri i efedrinës tretet në tretësirën ujore 0.7% të klorurit t natriumit dhe filtrohet

**Paketimi**

Paketohe në shishe të errëta plastike ose të qelqit me pikatore

**Veprimi**

Dekongjestiv

**Përdorimi**

Sipas përshkrimit të mjekut. Përdoret në vazhdimësi jo më gjatë se 5-7 ditë

**Ruajtja**

E mbyllur mirë, e mbrojtur nga drita, në temperaturë deri në 25°C

Ephedrini hydrochloridi rhinoguttae 0.25%,

Tipi i përgatesës	Sasia Vjetore	Efekti farmakologjik	Procesi përgatitjes	I Furnizimi	Faktori
Formë e dozuar ku nuk kërkohe steriliteti	15000	I fortë	tretja përzierja	I jashtëm	
1	5	3	2	5	150

Faktori është 150, dmth më i lartë se 100, pra klasifikohet me rrezikshmëri të lartë.

## 17. Aneks 2. Diagrami vendimarrës

