



Annexe 3: Expédition / Distribution produits finis

Le choix, la réservation et la responsabilité du transport est sous la responsabilité de Sanofi Pasteur.

Le sous-traitant expédie au donneur d'ordre en camion plombé dédié, les produits finis conditionnés vers le site sanofi pasteur de Val de Reuil du lundi au vendredi de 8 heures à 17 heures :

Sanofi pasteur
Parc industriel d'Incarville – Bâtiment B34 (A l'attention de Laurent Heurteaux)
BP 101
27101 Val-de-Reuil Cedex - France
Tél. : +33 (0) 2 32 09 67 00
Télécopie : +33 (0) 2 32 09 67 67

Le camion doit être dédié aux Produits Pharmaceutiques sanofi pasteur, à une température décrite dans le protocole de retraitement qui doit être enregistrée pendant toute la durée du transport. L'enregistreur sera placé dans la boîte groupe contenant les échantillons de Produits Finis conditionnés et positionné sur une palette située au centre du chargement du camion. L'enregistreur de température (déjà activé) aura été fourni par sanofi pasteur via les trajets « aller » du produit.

Un bordereau de livraison (ou fiche de suivi de transport) doit accompagner les produits livrés pour chaque lot, et doit comporter les informations suivantes :

- Nom du Produit,
- N° de lot,
- stade de production concerné (échantillon ou stade produit fini)
- Quantité livrée,
- Nombre de palettes et de cartons par palette.
- Nombre de palette par lot
- Numéro de plomb du camion d'expédition
- Date et heure de chargement du camion
- Numéro du testo

Cette fiche de suivi de transport sera communiquée par Sanofi Pasteur à chaque révision du document (document Q_0098396)

Export officiel non contrôlé
Motif : Approbation cahier des charges SP/CRNA
Destinataire : SP V&R

Information Confidentielle
Page 26 de 33

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
Número : Q_0125494
Version : 4.0
Categoric : 1



Contrôles qualité à réception

A réception des lots de Produits Finis conditionnés, le donneur d'ordre réalise le contrôle à réception.

- Inspection de l'intégrité des palettes,
- Vérification de la conformité d'identification des palettes,
- Vérification du graphique d'enregistrement de température lors du transport,
- Vérification de la quantité de dose par palette
- Vérification de la concordance du numéro de plomb du camion avec le bordereau de livraison
- Conformité des unités prélevées à la nomenclature en vigueur.

Une réserve sera éventuellement indiquée sur le bon de livraison en cas d'anomalie décelée ; une copie de cette réserve sera incluse dans le dossier de lot.

Les résultats de ces contrôles seront envoyés au service Qualité Produit de VDR pour être joints au dossier de lot.

Une non-conformité peut entraîner le refus du lot.

Export officiel non contrôlé
Motif : Approbation cahier des charges SP/CRNA
Destinataire : SP VDR

Information Confidentielle
Page 27 de 33

ROYANA MOMEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
Numéro : Q_0125494
Version : 4.0
Catégorie : 1

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé





Annexe 4: Dossier de lot

Les dossiers de lot doivent être transmis au donneur d'ordre dans un délai de 5 jours ouvrés après la fin du conditionnement.

Les dossiers de lot doivent être constitués des éléments suivants, conformément aux exigences du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication Européenne, comprenant :

Les informations concernant le lot :

- La désignation du produit (code produit + libellé produit)
- Le n° de lot

Les informations concernant transport des produits non conformes :

- Les numéros des plombs du camion du lot de PR
- Date et heure d'arrivée du camion
- Enregistrements de la température pendant le transport

Les articles mis en œuvre :

- Les références client et sous-traitant
- La conformité de leurs contrôles
- La conformité de leurs conditions de transport
- La conformité à la nomenclature
- Les quantités réellement utilisées
- La réconciliation pour chaque article devra être réalisée par rapport à la quantité livrée et à la quantité retraitée déclarée pour la livraison.

Les informations de déconditionnement et conditionnement :

- La date de début
- Résultats des contrôles en cours
- Les quantités produites, les rejets et les rendements calculés (réconciliation),
- Une fiche de réconciliation des étiquettes identification des contenants
- La mention du matériel utilisé,
- Les noms et paraphes des opérateurs concernés,
- La désignation, référence sous-traitant et numéro de lot des matières premières fournies.

Les informations de contrôle :

Résultats des vides de chaîne pour chaque opération

Résultats des tests de contrôle effectués

Résultats des contrôles à réception réalisés sur OIC / OCNI

Information Confidentielle
Page 28 de 33

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.
Número : Q_0125494
Version : 4.0
Categoría : 1

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé

Export officiel non contrôlé Destinaire : SP VdR
Motif : Aprobación cahier des charges SP/CRNA





Une documentation sur les prélèvements des échantillons

Les informations d'assurance qualité :

- Non-conformité des conditions de stockage et de la chaîne du froid
- Maîtrises de modification sur : locaux, systèmes, équipements et procédés
- Non-conformité (rapport de non-conformité)

Le sous-traitant s'engage à indiquer dans le dossier de lot toute non-conformité, anomalie ou observation, contrôles environnementaux non satisfaisants, survenue pendant le conditionnement et pouvant influencer directement ou non sur la qualité finale du produit. Le dossier doit contenir une prise de position du Responsable Pharmaceutique du sous-traitant sur les problèmes rencontrés.

Le sous-traitant s'engage à prévenir le donneur d'ordre immédiatement dès qu'une déviation du procédé, d'un « in-process control » ou de non-conformité est remarquée et ce, avant même la fin de l'enquête.

Ce dossier de lot établi par le sous-traitant doit indiquer l'engagement de celui-ci sous la forme ci-dessous :

Le lot produit mentionné a été fabriqué :
A l'aide de matières premières et d'objets de conditionnement contrôlés et conformes aux critères d'acceptabilité en vigueur,
Selon les termes du contrat pharmaceutique en vigueur et les règles des BPF
Ne fait pas l'objet de non-conformités de fabrication non clôturées.
Les contrôles effectués par le personnel de fabrication sur les produits ou procédés mis en jeu pour la production de ce lot, ont donné à ce jour des résultats conformes aux spécifications.
« Dans le cas contraire, ont été relevés les informations suivantes : ... »

Ce dossier de lot doit ainsi permettre de :

- De confirmer le respect du processus établi,
- De garantir la sécurité pharmaceutique,
- D'autoriser une enquête approfondie en cas de non-conformité.

Export officiel non contrôlé
Motif : Approbation cahier des charges SP/CRNA
Destinataire : SP V&R

Information Confidentielle
Page 29 de 33

ROYANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANDO PASTEUR S. A.
 Numéro: Q_0125494
 Version: 4.0
 Catégorie: 1

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé





Annexe 5: Revue Annuelle du Produit

Informations à fournir dans le cadre de la revue annuelle produit :

- Lots produits :
 - N° de lot
 - Présentation
 - Date de fabrication
 - Quantité produite
 - Identification des lots arrêtés
 - Motifs d'arrêt
- Liste des non-conformités :
 - N° de non-conformité
 - N° des lots impactés (si applicable)
 - Type, objet, cause retenue, action corrective, statut
- Lots retraités :
 - N° de lot
 - Date du retraitement, motifs
- Liste des changements (Fabrication, Contrôle, OCP, Mat. Première, Fournisseur)
 - N° du changement,
 - Type, objet, Impact réglementaire,
 - Date d'approbation, date d'application
- Rejet / rendement :
 - Etape,
 - Seuil d'alerte, Seuil d'action,
 - Résultat obtenu, tendance + courbes associées

Statut de validation

- Validation / Qualification :
 - Type (équipement / procédé / Utilité / méthode d'analyse)
 - Nombre
 - Taux de validation
 - Taux de qualification
 - Analyse

Confidential/Proprietary Information
Page 30 de 33

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé

Numéro : Q_0125494
Version : 4.0
Catégorie : 1

Export officiel non contrôlé Destinataire : SP VaR
Motif : Approbation cahier des charges SP/CRNA



Annexe 6: Traitement des réclamations

Dans le cas où une réclamation client pourrait concerner une étape réalisée par le sous-traitant, le sous-traitant s'engage à fournir les éléments nécessaires soit :

- une revue du dossier de lot
- le bâtiment
- Zone- ligne, équipements s'il y a lieu, pour chaque stade si possible et a minima pour le stade en lien avec le défaut.
- Une enquête sur les événements de production. Il faudra préciser pour l'étape de fabrication suspectée, si des incidents de production et/ou non-conformité peuvent être en lien avec le défaut rapporté par le client
- examen de l'échantillon défectueux
- intervention de maintenance (date, heures, objet)
- casse d'objet sur machine, rendement inférieur aux standards
- examen des in-process control de fabrication
- lien éventuel avec déviations ou change control
- résultats taux de rejet et normes, présence d'échantillon de même défaut que celui rapporté dans la réclamation

Élargissement de l'enquête à d'autres lots si nécessaire

Export officiel non contrôlé Destinateur : SP V&R
Motif : Approbation cahier des charges SP/CRNA

Information Confidentielle
Page 31 de 33

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé

Numéro : Q_0125494
Version : 4.0
Catégorie : 1





Annexe 7: Définitions

Ingrédient actif	<i>Toute substance physiologiquement active destinée à être utilisée dans un produit ou qui, lorsqu'elle est utilisée dans le conditionnement, le traitement ou le conditionnement du produit, devient un ingrédient actif ou une forme posologique finie du produit.</i>
Rapport Annuel du Produit (APR)	<i>Une compilation des données critiques identifiées, concernant les produits et produits intermédiaires de fabrication sous licence chez sanofi pasteur.</i>
Personne Qualifiée, Responsable/Autorisé	<i>Une personne ou plusieurs, identifiée par la Société comme étant la ou les Responsable(s) auquel (auxquels) il incombe d'assurer la conformité aux cBPF en autorisant la sortie de chaque produit. L'autorisation de sortie du produit peut être déléguée à une Unité de Qualité appropriée.</i>
Sous-traitant	<i>Tout site extérieur, public, privé, universitaire ou de sanofi pasteur avec lequel un contrat a été passé pour réaliser des services scientifiques ou techniques pour le compte de sanofi pasteur.</i>
Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	<i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont un ensemble d'exigences prescrites par les autorités réglementaires pour le conditionnement et la distribution de médicaments. Les BPF assurent que les produits sont systématiquement fabriqués et contrôlés en conformité avec les normes de qualité adaptées à leur utilisation et tel qu'imposé par l'autorisation de mise sur le marché.</i>
Objet de conditionnement	<i>Toute matière ou matériau employé pour emballer un produit, à l'exclusion de l'emballage extérieur utilisé pour le transport ou l'expédition. Les objets de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés à entrer ou à ne pas entrer en contact avec le produit.</i>
Matières Premières	<i>Toute substance chimique ou biologique, active ou inactive, d'une qualité définie, utilisée pour produire des produits en vrac, des produits intermédiaires ou des produits finis, qu'elle soit ou non présente dans le produit fini. Ces substances incluent les lots de semences et cellules. Elles n'incluent pas les objets du conditionnement.</i>
Retraitement	<i>Traitement de tout ou partie d'un lot de produit dont la qualité est inacceptable à partir d'une étape de production définie, en utilisant le procédé utilisé à l'origine pour rendre sa qualité acceptable et en procédant à une opération ou plusieurs à partir de l'étape du procédé d'origine qui vient d'être achevée.</i>
Récupération	<i>Traitement de tout ou partie d'un lot de produit dont la qualité est inacceptable, en utilisant un autre procédé que celui utilisé pour produire un lot ou en ajoutant une étape en amont du procédé d'origine.</i>

Export officiel non contrôlé
Motif: Approbation cahier des charges SP/CRNA
Destinataire: SP VdR

Information Confidentielle
Page 32 de 33

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Numéro: Q_0125494
Version: 4.0
Catégorie: 1

Par: JUILLET Christelle
Le: 06 avr. 2016 18:42:52

Statut: Approuvé



Spécifications	<i>Document rédigé aux fins de définir, décrire, caractériser et spécifier les exigences pour tout type d'achat (Matières Premières, matériau d'emballage, installation, etc.).</i>
Contrat de fourniture	<i>Le Contrat de Fourniture est un accord commercial et n'a pas à être soumis aux autorités réglementaires. Il définit les termes commerciaux tels que les clauses relatives aux prévisions, commandes, livraison, paiement, etc. ainsi que les clauses juridiques générales</i>
Contrat Pharmaceutique (avec un sous-traitant)	<i>Un contrat conclu entre sanofi pasteur et un fournisseur de Services (Entrepreneur) qui décrit expressément les services à fournir, les conditions BPX à remplir et la répartition des responsabilités et de la prise de décision..</i>
Méthode de contrôle	<i>Une procédure détaillée et approuvée, décrivant comment tester une propriété spécifiée dans un échantillon (par exemple, analyse chimique), la quantité nécessaire, l'instrumentation, les réactifs, les étapes de préparation de l'échantillon, les étapes de génération des données et les calculs utilisés pour l'évaluation.</i>

Export officiel non contrôlé Destinaire: SP VdR
Motif: Approbation cahier des charges SP/CRNA

Information Confidentielle
Page 33 de 33

Par : JUILLET Christelle
Le : 06 avr. 2016 18:42:52

Statut : Approuvé

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.
Número : Q_0125494
Version : 4.0
Categoría : 1





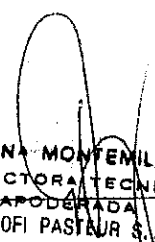
Val de Reuil	Especificación	Número de documento Q_0125494
Número Anterior 125 494		Número de versión 4.0
Especificaciones de subcontratación de procesamiento secundario en CRNA		

Departamento	VDR Supply Chain
Servicio	Outsourcing
Tipo	Especificaciones

	Nombre del supervisor	Fecha (Hora universal)	Razón de la firma
Aprobación	DELANNEY Juliette RESPONSABLE TECHNIQUE (Sanofi Pasteur)	06 Apr 2016 13:58:32	I am approving this document
Aprobación	JUILLET Christelle Responsable Calidad Supply (Sanofi Pasteur)	06 Apr 2016 16:35:32	I am approving this document

Fecha de aplicación: 02-May-2016

Página 1


HUYANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estado: Aplicable

Impresión no controlada





Objetivo de la revisión	
Párrafo	Modificaciones (precisar la razón si fuera necesario)
1.1	Agregado de la etapa de re-etiquetado en el campo de aplicación
2	Agregado de responsabilidades: - Transporte -> Sanofi Pasteur - Envío de los lotes y muestras -> CRNA
3.3.2	Agregado de la mención: "debe adjuntarse un certificado por parte del ordenante" y "las muestras de re-tests y de archivo son administradas por Sanofi Pasteur"
4.2.1	Precisión de la aprobación del contenido del test por Sanofi Pasteur
4.2.4	Agregado de la referencia a las especificaciones en el marco de la liberación
4.6	Paso a 20 días para el plazo de procesamiento de reclamos
5.1	Aclaración de las reglas de gestión de las desviaciones
9.3	Agregado del modo de procesamiento de las pérdidas
Página 22	Actualización de los contactos en la página de firma
Anexo 1	Actualización de los contactos
Anexo 2	Actualización de las referencias documentales
Anexo 3	Agregado responsabilidad Sanofi Pasteur y referencia a la ficha de seguimiento de transporte
Propiedad del documento	Cambio de la subcategoría: por "especificaciones" en lugar de "especificaciones costos subcontratación" para eliminar la periodicidad de revisión de 3 años que no se requiere para las especificaciones para los productos subcontratados.

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 2 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S A

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





Índice

Lista des Anexos.....	6
1 OBJETIVO.....	8
1.1 Campo de aplicación.....	8
1.2 Informaciones Técnicas	8
2 Informaciones y Responsabilidad de orden administrativo	8
3 Suministro y Fabricación.....	10
3.1 Locales.....	10
3.2 Directivas BPF.....	10
3.3 Materiales.....	10
3.3.1 Materiales provistos por el subcontratista.....	11
3.3.2 Materiales provistos por Sanofi Pasteur.....	11
3.4 Aprobación del Dossier de Lote Maestro.....	11
3.5 Método de Producción.....	11
3.6 Numeración de los lotes	11
3.7 Fecha de fabricación.....	12
3.8 Fecha de vencimiento.....	12
3.9 Datos relativos a la Fabricación y a los equipamientos.....	12
4 Garantía Calidad y Control Calidad.....	12
4.1 Muestro/Muestras	12
4.2 Tests	12
4.2.1 Materias Primas, producto intermedio de producción y artículos de Acondicionamiento.....	12
4.2.2 Controles en proceso de acondicionamiento.....	13
4.2.3 Productos terminados.....	13
4.2.4 Liberación del lote	13
4.3 Documentación.....	13
4.3.1 Documentación de los lotes	13
4.3.2 Plazo de Retención de los Documentos.....	13
4.4 Muestras para Conservar	14

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 3 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





4.5	Estabilidad.....	14
4.6	Productos rechazados por Sanofi Pasteur	14
4.7	Resolución de Conflictos.....	14
4.7.1	Problemas de orden analítico.....	14
4.7.2	Garantía Calidad y problema ambiental.....	14
4.8	Inspecciones Reglamentarias	15
4.9	Revisión Anual del Producto (APR)	15
4.10	Derecho a las auditorías.....	15
4.11	Visita técnica/calidad	16
4.12	Medidas correctivas consecutivas a las auditorías.....	16
4.13	Problemas luego de puesta en el mercado.....	16
4.13.1	Defectos descubiertos luego de la aprobación por el subcontratista.....	16
4.13.2	Quejas relativas a los Productos.....	16
4.13.3	Retiro del producto.....	17
4.13.4	Farmacovigilancia.....	17
5	Desviaciones e Investigaciones	17
5.1	Desviaciones	17
5.2	Investigación sobre los defectos.....	18
6	Modificaciones	18
6.1	Cambio con medida reglamentaria	18
6.2	Control de cambios.....	18
7	Calificación y validación	19
7.1	Validación del procedimiento (VP)	19
7.2	Validación de las operaciones de limpieza.....	19
7.3	Calificación de las Instalaciones (QC, QI, QO, QP)	19
7.4	Revalidación	19
8	Laboratorios.....	20
9	Personal, Higiene & Seguridad.....	20
9.1	Personal.....	20
9.2	Higiene, Seguridad y Medio ambiente.....	20
9.3	Pérdidas.....	21
10	Almacenamiento y envío.....	21

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 4 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





10.1 por el sub contratista.....21

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 5 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARQ. DERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1





Lista de Anexos

Anexo 1: Lista de contactos	22
Anexo 2: Informaciones técnicas.....	23
Anexo 3: Envío / Distribución productos terminados	25
Anexo 4: Dossier de lote	27
Anexo 5: Revisión Anual del Producto.....	29
Anexo 6: Procesamiento de los reclamos.....	30
Anexo 7: Definiciones.....	31

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 6 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





ESPECIFICACIONES DE SUB CONTRATACIÓN

entre

Sanofi Pasteur SA
parc industriel d'Incarville
27101 Val De Reuil
Francia
Tel.: +33 (0) 2 32 09 67 00

- designado en adelante "Sanofi Pasteur": el ordenante

y

CRNA SA
Avenue d'Heppignies,
6220 Fleurus
Bélgica
Tel.: 32 (71) 37 60 85
Fax: 32 (71) 37 40 86

- designado en adelante "CRNA": el subcontratista

Considerando que ambas partes cooperan en el marco de procesamiento de productos farmacéuticos que son transformados por Sanofi Pasteur y suministrados a CRNA;

Considerando que las partes son conscientes de que es indispensable observar los principios farmacéuticos y los BPF para la fabricación y el control de los medicamentos.

Considerando que las partes tienen la intención de determinar cuáles serán sus obligaciones y responsabilidades frente a su cooperación en el marco de la fabricación y el control de los productos farmacéuticos, tal como se describe en el presente contrato de subcontratación y el contrato comercial.

SE HA ADOPTADO LO SIGUIENTE entre las Partes:

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 7 de 32

ROYANA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S A

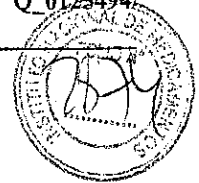
Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





1 OBJETIVO

1.1 Campo de aplicación

La presente especificación se refiere a las operaciones de procesamiento: des acondicionamiento, reacondicionamiento, re-etiquetado, control de operaciones y expedición (designados en lo sucesivo "LAS OPERACIONES DE PROCESAMIENTO") del producto que debe hacer el subcontratista para Sanofi Pasteur.

1.2 Informaciones técnicas

Las informaciones necesarias para garantizar el procesamiento y el control de la calidad de los productos se adjuntan en el Anexo 2 (designadas en lo sucesivo las "INFORMACIONES TÉCNICAS").

2 Informaciones y Responsabilidades de orden administrativo

Las informaciones de orden administrativo que especifican los nombres de las personas y sus responsabilidades, implicadas en el procesamiento de los productos y mantenimiento de la licencia del sitio de fabricación, se adjuntan en el Anexo 1: Lista de contactos.

Sitio(s) de realización de las operaciones de subcontratación:

OPERACIÓN DE FABRICACIÓN	Nombre del Sitio y dirección	Referencia de la licencia de fabricación
- Inspección al recibir los artículos de acondicionamiento,	<p>CRNA s.a. ZI Heppignies Ouest 6220 Fleurus Bélgica</p>	<p>Nº de licencia de CRNA Pharma: 1 454</p>
- Inspección al recibir productos acondicionados para recuperar,		
- Almacenamiento* de los productos acondicionados para recuperar, en espera de des acondicionamiento		
- Des acondicionamiento de los productos acondicionados para recuperar,		
- Almacenamiento* de los productos des acondicionados en espera de reacondicionamiento,		
- Reacondicionamiento de los productos des acondicionados,		
- Controles en proceso,		
- Envío de los lotes de producto terminado reacondicionado y de su expediente		

Impression non contrôlée

* La temperatura de almacenamiento se precisará en el protocolo de procesamiento

Información Confidencial
Página 8 de 32

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: I

ROYANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





Cuadro 1: Cuadro de tareas y responsabilidades

TAREAS Y RESPONSABILIDADES	SUBCOTRATISTA CRNA	ORDENANTE SANOFI PASTEUR
Actividades de Garantía Calidad		
<i>Aprobación de los documentos del lote maestro del subcontratista</i>		
<i>Autorización para despachar el producto a Sanofi Pasteur</i>		
<i>Liberación del lote de PFC</i>		
<i>Atribución de las fechas de vencimiento</i>		
<i>Calificación y aprobación de las instalaciones del subcontratista</i>		
<i>Respeto de las condiciones de almacenamiento del producto</i>		
<i>Revisión de dossier de procesamiento del lote</i>		
<i>Dossiers de procesamiento & de controles y documentos asociados</i>	ORIGINAL conservado	COPIA como se define en §4.4.1
<i>Responsable de la investigación en caso de no conformidad</i>		
<i>Control de cambios</i>	Solicitud de aprobación	Aprobación si exigida por SOP (ver 6.2)
<i>Documentos de despacho</i>		() condiciones de despacho
Etapas de procedimiento		
<i>Control y liberación de las OIC</i>		
<i>Recepción y almacenamiento de las OIC</i>		
<i>Inspección al recibir OIC</i>		
<i>Solicitud y almacenamiento de los elementos de paletización</i>		
<i>Desacondicionamiento</i>		
<i>Reacondicionamiento: Estuche –Instrucciones y Sello Francia</i>		
<i>Control del PFC</i>		(1 muestra extraída en la recepción)
<i>Liberación del PFC</i>		
<i>Organización del transporte</i>		
<i>Envío de los lotes y muestras de PFC (preparación del producto y responsabilidad hasta cambio de camión)</i>		
<i>Creación del dossier de lote</i>		
Documentación reglamentaria		
<i>Inspecciones reglamentarias (PAI o cGMP)</i>		
<i>Licencias de fabricación, autorización edificio</i>		
<i>Revisión Anual del Producto (modificación del procedimiento y del acondicionamiento, datos de estabilidad, etc.)</i>	Suministro, revisión y análisis de los datos	Informe Final
Validación		
<i>Validación del procedimiento de procesamiento</i>		
<i>Calificación de todos los equipamientos que sirven al desacondicionamiento, al reacondicionamiento.</i>		
Procesamiento de reclamos, seguridad de los medicamentos		

Impresión non contrôlée

Información Confidencial
Página 9 de 32

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

ROYANA MONTEMIÓN
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR 0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





TAREAS Y RESPONSABILIDADES	SUBCONTRATISTA CRNA	ORDENANTE SANOFI PASTEUR
<i>Procesar los reclamos en relación a la Calidad el Producto</i>		
<i>Procesar los reclamos de orden médico</i>		
<i>Procesar los reclamos respecto del acondicionamiento</i>	Investigación, de ser necesario	Investigación, de ser
<i>Decisiones respecto de la recuperación de lotes</i>		

3 Suministro y Fabricación

3.1 Locales

El subcontratista realizará las OPERACIONES DE PROCESAMIENTO del producto en su o sus sitio(s) detallado(s) en el párrafo 2, titulado Informaciones y Responsabilidades de orden administrativo. Los locales y equipamientos utilizados para suministrar los productos deben cumplir con las BPF europeas vigentes, las exigencias reglamentarias y necesidades de Sanofi Pasteur.

El subcontratista solo podrá subcontratar trabajos relacionados a la fabricación, a la inspección, al acondicionamiento, al control de la calidad y/o a la autorización de salida del producto terminado luego de haber sido autorizado a hacerlo por escrito por Sanofi Pasteur. Sin embargo, Sanofi Pasteur no debería retrasar o rechazar esta autorización sin razón válida. En los casos en que el subcontratista subcontrate cualquier trabajo deberá, bajo su responsabilidad, hacer ejecutar las obligaciones previstas en la presente especificación por sus subcontratistas. (Contratos, auditorías periódicas, especificaciones). Estos documentos deben mantenerse a disposición del ordenante.

3.2 Directivas BPF

Las OPERACIONES DE PROCESAMIENTO del producto deben cumplir con los principios de las Reglas que regulan los productos farmacéuticos en la Comunidad europea - Tomo IV, (BPF), del dossier de registro del producto.

Las sustancias sensibles o sensibilizantes deben procesarse conforme a las reglas prescritas por la guía europea de los BPF de tal manera que la protección de los productos de Sanofi Pasteur esté garantizada de forma adecuada.

El subcontratista debe tener la autorización de fabricación entregada por las autoridades sanitarias locales.

3.3

Materiales

Este capítulo se especificará en el protocolo de procesamiento.

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 10 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

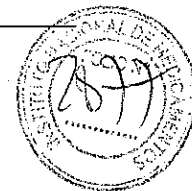
Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





3.3.1 Materiales provistos por el subcontratista

Este capítulo se especificará en el protocolo de procesamiento.

3.3.2 Materiales provistos por Sanofi Pasteur

En el caso en que Sanofi Pasteur provea materiales al subcontratista, éstos deben cumplir completamente con las especificaciones registradas. El subcontratista deberá garantizar, bajo su responsabilidad que estos materiales se utilicen correctamente y que sean correctamente identificados, verificando la documentación asociada. Debe entregarse un certificado de conformidad por parte del ordenante hacia CRNA por material y por lote entregado.

Las muestras de archivos y re-test serán administrados por Sanofi Pasteur.

3.4 Aprobación del Dossier de Lote Maestro

El subcontratista redacta y luego hace aprobar el modelo de Dossier de Lote Maestro por Sanofi Pasteur. Una vez que este modelo es aprobado por Sanofi Pasteur, el subcontratista deberá utilizar este modelo aprobado para registrar las informaciones de fabricación. En caso de modificación, la versión superior también deberá ser aprobada por Sanofi Pasteur.

3.5 Método de Producción

El producto debe estar obligatoriamente acondicionado como se especifica en el procedimiento de fabricación validado y en el o los dossier(s) de registro del producto. Cualquier desviación con respecto al procedimiento deberá ser documentada y aprobada (remitirse al Capítulo 5.1, Desviaciones).

No se permite aportar cambios a este procedimiento sin seguir el Procedimiento de Control de modificaciones (remitirse al Capítulo 6, Control de modificaciones).

Las OPERACIONES DE PROCESAMIENTO se realizarán en un ambiente controlado y será responsabilidad del subcontratista garantizar un seguimiento de control regular de estas instalaciones, probar que éstas son conformes a las BPF.

Par la conformidad de las exigencias y especificaciones descritas en este contrato farmacéutico y el protocolo de procesamiento asociado, CRNA considerará que ha cumplido con los dossiers de registro.

El ordenante asegurará que el contrato farmacéutico y el protocolo de procesamiento asociado indiquen todas las exigencias y especificaciones para garantizar la conformidad del producto en el registro.

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 11 de 32

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable



3.6 Numeración de los lotes

Cada lote de producto será enumerado con un número de lote único, siguiendo las instrucciones dadas por Sanofi Pasteur. Este número aparecerá en todos los documentos correspondiente al lote de producto considerado.

Este número podrá eventualmente ser idéntico al de origen (índice de acondicionamiento incluido).

3.7 Fecha de fabricación

Las informaciones sobre la fecha de fabricación se describirán en el protocolo de procesamiento.

3.8 Fecha de vencimiento

Las informaciones sobre la fecha de vencimiento se describen en el protocolo de procesamiento.

3.9 Datos relativos a la Fabricación y a los Equipamientos

Es responsabilidad del subcontratista garantizar la trazabilidad de la utilización y de las limpiezas de las máquinas, de los números de lotes de materiales y artículos, de los certificados de conformidad y de identificación de los productos utilizados anteriormente sobre los equipamientos implicados. El subcontratista conservará esta documentación (remitirse al Artículo 4.4.2, Plazo de retención de los Documentos).

4 Garantía de calidad y Control de calidad

4.1 Muestreo/Muestras

El subcontratista se asegurará de que se tomen las muestras representativas del producto conforme a las directivas BPF y a las exigencias de Sanofi Pasteur, para ser utilizadas como muestras de archivo y/o muestras de análisis. Sanofi Pasteur conservará las muestras.

La cantidad de muestras que deben tomarse para los archivos se describirá en el protocolo de procesamiento.

4.2 Tests

4.2.1 Materias Primas, producto intermedio y artículos de Acondicionamiento

El subcontratista se asegurará de que todos los artículos de acondicionamiento utilizados cumplen con las especificaciones definidas en el Anexo 2: Información técnica.

Si el subcontratista utiliza Materias Primas y/o artículos de acondicionamiento cuya utilización fue autorizada por Sanofi Pasteur, el subcontratista deberá realizar tests cuyo contenido será aprobado previamente por Sanofi Pasteur. En todos los casos, se requerirá un certificado de análisis completo (cf. 3.3 Materiales).

Impresión no controlada

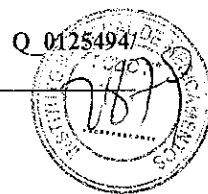
Información Confidencial
Página 12 de 32

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable



4.2.2 Controles en proceso de acondicionamiento

El subcontratista se compromete a que todos los controles en proceso se realicen y se documenten conforme a la descripción hecha en el protocolo de procesamiento.

4.2.3 Productos terminados

Corresponderá al subcontratista evaluar, bajo su responsabilidad, todos los productos terminados, observando los métodos y especificaciones de los controles en proceso de acondicionamiento enumerados en el protocolo de procesamiento.

4.2.4 Liberación del lote

Corresponderá al subcontratista hacer que los productos sean recuperados y controlados conforme a las disposiciones de la presente especificación, antes de enviar el producto.

El farmacéutico responsable o la persona calificada (cf. BPF europeas) del subcontratista autoriza el envío del lote de producto terminado acondicionado.

Los lotes podrán ser puestos en el mercado solo luego de la liberación por el servicio de liberación de los lotes de Sanofi Pasteur (Calidad Producto – Departamento Operaciones Calidad), con el objeto de rever la coherencia de los datos de producción con los datos de control.

La liberación de lote para su puesta en el mercado es responsabilidad de la Persona Calificada de Sanofi Pasteur (oficialmente encargada como tal).

4.3 Documentación

4.3.1 Documentación de los lotes

Cualquier ejecución de acondicionamiento de un lote se envía con un dossier de lote, por parte del subcontratista al ordenante.

El conjunto del dossier de lote y los elementos que lo componen deberán estar en francés y/o inglés, así como todas las observaciones que figuran en él.

El dossier de lote deberá incluir un índice que incluya el conjunto de páginas y los documentos adjuntos (Anexo 4).

4.3.2 Plazo de conservación de los Documentos

El subcontratista se compromete a conservar toda la documentación correspondiente al acondicionamiento de los productos en un lugar seguro y durante el plazo de conservación mínimo determinado por las BPF y las reglamentaciones vigentes. Transcurrido este plazo, esta documentación deberá enviarse al Servicio Calidad producto de Sanofi Pasteur.

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 13 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable



4.4 Muestras para Conservar

NA

4.5 Estabilidad

N/A

4.6 Productos rechazados por Sanofi Pasteur

El procedimiento sobre el procesamiento de los reclamos deberá reverlo Sanofi Pasteur

Luego de la recepción del producto, Sanofi Pasteur notificará al subcontratista sobre cualquier problema que pudiera causar el rechazo de este producto. Esta notificación se hará a través del envío de un correo de reclamo al subcontratista. El subcontratista se comprometerá a procesar todos los reclamos enviados por Sanofi Pasteur siguiendo los procedimientos internos.

El subcontratista llevará a cabo las investigaciones necesarias y entregará, en un plazo máximo de 20 días, un informe detallado sobre el procesamiento del reclamo. Las investigaciones deberán incluir los datos recuperados en el Anexo 6.

En el caso de un reclamo que bloquee la producción de Sanofi Pasteur, se esperará una respuesta parcial por parte del subcontratista en un plazo más corto, comunicado con el reclamo.

4.7 Resolución de Conflictos

4.7.1 Problemas de orden analítico

N/A

4.7.2 Garantía calidad y problema ambiental

Si un desacuerdo enfrenta al subcontratista y a Sanofi Pasteur sobre la aceptabilidad de un lote de producto, la resolución se desarrollará conforme a las siguientes etapas.

En una primera etapa, el personal responsable de la Garantía Calidad de las dos partes deberá comunicarse directamente para determinar los hechos del asunto y generar un informe de investigación. Este informe incluirá una descripción exhaustiva y detallada del problema, así como un estudio de la validez y de la criticidad para dar a los resultados.

Este informe de investigación será examinado por el personal de dirección de la calidad del subcontratista y de Sanofi Pasteur, quien deberá encontrar una solución sobre la medida que se deba tomar.

Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 14 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable





Si estas medidas no permiten llegar a un acuerdo, se recurrirá a un consejo externo calificado especialista de la calidad para decidir sobre la medida adecuada que se debe tomar. Este consejo será seleccionado conjuntamente por los Grupos Calidad del subcontratista y de Sanofi Pasteur con la participación del Servicio Jurídico.

Sanofi Pasteur conservará el derecho de puesta en el mercado del producto.

4.8 Inspecciones Reglamentarias

El subcontratista informará dentro de 48 horas a Sanofi Pasteur sobre cualquier Inspección Reglamentaria que implique al producto a los procedimientos asociados y permitirá a un representante de la Garantía Calidad de Sanofi Pasteur estar presente si Sanofi Pasteur hace el pedido. Esta presencia se limitará a los locales, actividades y procedimientos específicos al producto o a los procedimientos asociados

Sanofi Pasteur notificará inmediatamente al subcontratista sobre cualquier observación negativa hecha al subcontratista con motivo de una inspección reglamentaria de Sanofi Pasteur.

En uno u otro caso arriba descriptos, se entregará una copia certificada del informe reglamentario o del correo recibido a la otra parte, en un plazo de 15 días luego de la fecha de su recepción, si este se relaciona de alguna manera con el producto, las instalaciones utilizadas para fabricar el producto o los sistemas de calidad del subcontratista. Solo las partes de este documento relacionadas con los productos Sanofi se pondrán a disposición del ordenante.

Las partes se comprometen a cooperar para aportar cualquier respuesta necesaria o deseable.

4.9 Revisión Anual del Producto (APR)

El subcontratista se compromete a proveer al ordenante un balance sobre la calidad de los productos fabricados. Las fechas de revisión, así como la fecha de envío del balance, se indicarán en el protocolo de procesamiento.

Los datos que deberán proveerse y analizarse por tipo (no conformidades, cambio, etc.) y para la etapa de producción Producto Terminado Acondicionado serán enumerados en el Anexo 5.

El subcontratista es responsable de proveer datos precisos, verificados y analizados. (Este análisis debe poner en evidencia los problemas críticos y las acciones correctivas realizadas o propuestas). Por otra parte, si fuera el caso, se realizará una evaluación de la eficacia de las acciones surgidas de las Revisiones Anuales Producto anteriores y una revisión de los problemas relevantes de los años anteriores.

4.10 Derecho a las auditorías

El subcontratista les dará a los representantes de la Garantía Calidad de Sanofi Pasteur acceso a los locales que asigne para la fabricación, para el depósito y los laboratorios, así como para los documentos asociados para su auditoría, luego de haber sido notificado de esta inspección con anterioridad y por escrito. Sanofi Pasteur deberá decidir, en función de su reglamento en la materia, la frecuencia de estas auditorías y el plazo de realización, especialmente en caso de litigio

Información Confidencial
Página 15 de 32

ROYANA MONFEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

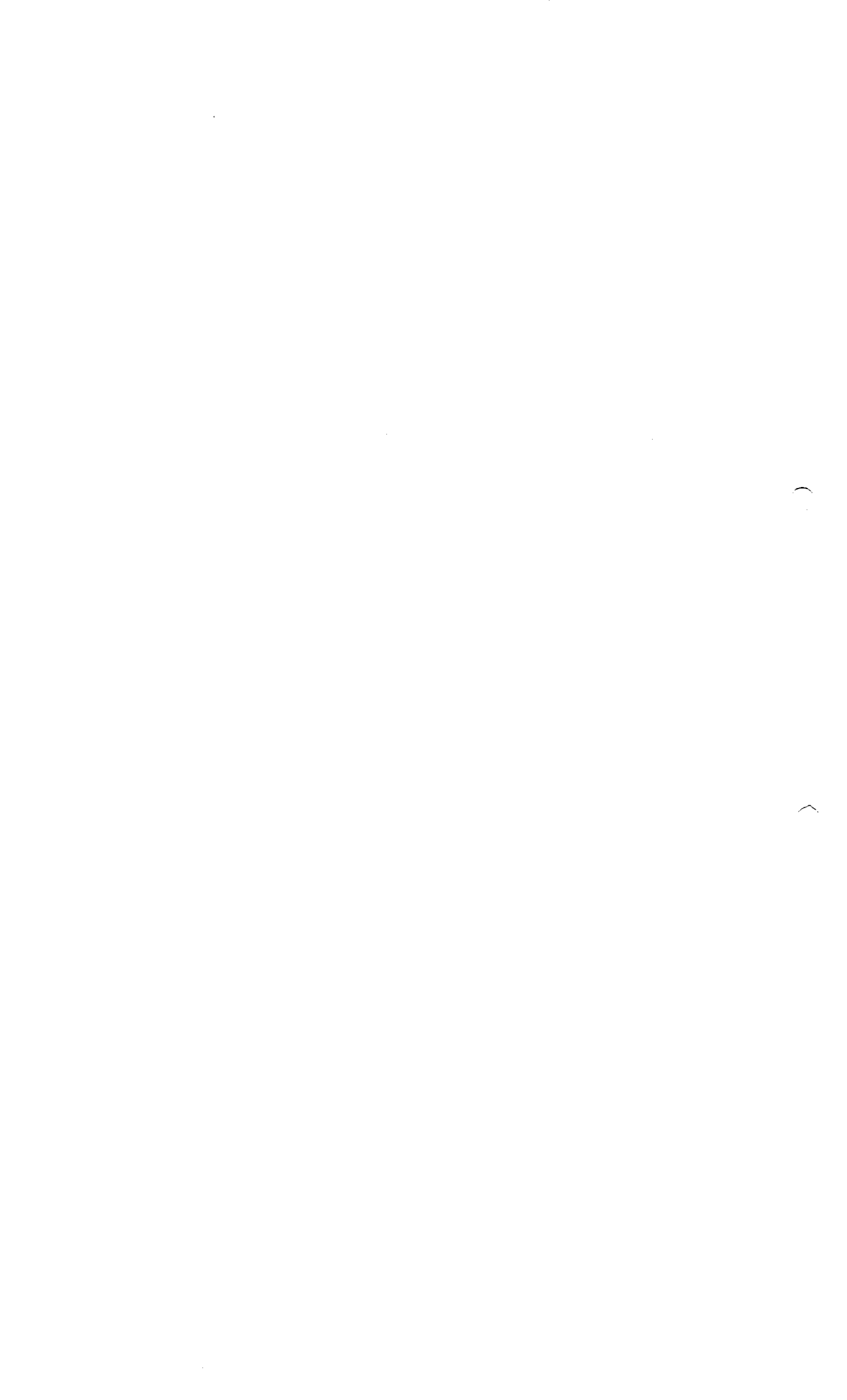
Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable

Impresión no controlada





u obligación legal. En caso de problemas mayores, Sanofi Pasteur se dará la posibilidad de proceder a auditorías específicas para resolver estos problemas.

Durante cualquier auditoría, Sanofi Pasteur se compromete a cumplir con los sistemas y procedimientos implementados por el subcontratista para garantizar la seguridad, la confidencialidad.

4.11 Visita técnica/calidad

Podrán hacerse visitas técnicas/calidad al subcontratista periódicamente por personas calificadas de Sanofi Pasteur para administrar todas las cuestiones técnicas y/o relacionadas a la subcontratación encomendada.

4.12 Medidas correctivas resultantes de las auditorías

El subcontratista se compromete a definir una metodología para corregir todo defecto identificado durante las auditorías realizadas por Sanofi Pasteur o por las Autoridades Reglamentarias. El método presentará un *planning* de medidas correctivas (en un plazo de 30 días hábiles seguidos al informe de inspección de Sanofi Pasteur). El plan de acción será evaluado por el Servicio Operaciones Calidad de Sanofi Pasteur.

Sanofi Pasteur tendrá el derecho de suspender los envíos de productos si se identifica en el subcontratista una desviación mayor a las BPF durante una auditoría.

4.13 Problemas luego de la puesta en el mercado

4.13.1 Defectos descubiertos luego de la aprobación por el subcontratista

Desde el momento en que descubra que un lote que aprobó con anterioridad no cumple con las especificaciones y/o el dossier reglamentario o que fue dañado de alguna manera, el subcontratista señalará inmediatamente el defecto y el tipo a Sanofi Pasteur. Del mismo modo, le entregará a Sanofi Pasteur todos los informes de investigación, datos, comunicaciones, informe de no conformidad a las especificaciones, así como los resultados de los tests realizado por cualquier laboratorio externo. El subcontratista procederá rápidamente a las investigaciones respecto de todas las no conformidades, bajo su responsabilidad, respetando los plazos reglamentarios y cooperará con Sanofi Pasteur con el fin de determinar la causa de la no conformidad y las medidas correctivas apropiadas.

4.13.2 Quejas relativas a los Productos

Será responsabilidad de Sanofi Pasteur coordinar las investigaciones que deben llevarse a cabo luego de quejas relacionadas a un producto. Sanofi Pasteur notificará al subcontratista cualquier queja que pueda tener una incidencia sobre la calidad del producto y que pudiera deberse al acondicionamiento o a la calidad de un componente.

Impresión no controlada



El subcontratista procederá a las investigaciones necesarias y entregará una primera respuesta rápida, luego un informe completo, en lo posible en los 8 días siguientes. Las informaciones deberán transmitirse lo suficientemente rápido para permitir a Sanofi Pasteur respetar los plazos reglamentarios impuestos.

En el caso en que una queja de un cliente llegara directamente al subcontratista, ésta será transmitida inmediatamente a la autoridad competente de Sanofi Pasteur, conforme a las disposiciones del presente contrato.

4.13.3 Devolución del producto

Sanofi Pasteur es el único responsable de la devolución de un producto. Si el subcontratista está de acuerdo y justifica con motivos razonables que un producto debe ser devuelto, pero Sanofi Pasteur no comparte esta opinión, Sanofi Pasteur señalará al subcontratista todas las obligaciones contraídas en consecuencia, de orden financiero y en materia de responsabilidad.

Sanofi Pasteur notificará al subcontratista de toda devolución cuya causa puede ser el acondicionamiento, la calidad de los componentes o tests realizados por el subcontratista.

El subcontratista dará una primera respuesta inmediatamente y luego un informe completo tan rápido como sea posible. Las informaciones deberán transmitirse lo suficientemente rápido como para permitir a Sanofi Pasteur respetar los plazos reglamentarios impuestos. Ambas partes cooperarán en la respuesta que debe enviarse a las autoridades.

4.13.4 Farmacovigilancia

Corresponderá a Sanofi Pasteur garantizar, bajo su responsabilidad, todas las actividades relacionadas a la farmacovigilancia y a su informe a las autoridades.

5 Desviaciones e Investigaciones

5.1 Desviaciones

CRNA deberá enviar al servicio calidad operacional del ordenante, en un plazo de 48 horas luego de la detección y para aprobación:

- El conjunto de las desviaciones producto respecto de nuestro producto
- El conjunto de las anomalías cuyo problema no es responsabilidad de CRNA (ej.: anomalía en la recepción de ampollas con problema SST de distribución)
- El conjunto de las anomalías mayores y críticas, incluidas aquellas que son objeto de medidas tomadas inmediatamente que permiten garantizar la calidad del producto.

I Impresión no controlada

Información Confidencial
Página 17 de 32

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Por: CORRAL Anne-Isabelle

13 de junio de 2017

Categoría: 1

Número: Q_0125494
Versión: 4.0
Estatuto: Aplicable

