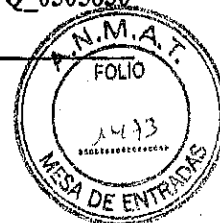


## Lista de figuras

Figura 1: Sistemas de Gestión de la Calidad de Sanofi Pasteur .....	14
Figura 2: Proceso de gestión del riesgo de la calidad .....	43
Figura 3: Diagrama de flujo "Tratamiento global de un reclamo" .....	46
Figura 4: Diagrama de flujo "Retiro de productos" .....	48





## Lista de abreviaturas

IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
AMDE/ AMDEC	Análisis de los modos de fallo, de sus efectos y de su gravedad
MA	Autorización de comercialización
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (Agencia Nacional Francesa para la Seguridad de los Medicamentos y Productos para la Salud)
OpQA	Garantía de Calidad Operativa
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
EEB	Encefalopatía espongiiforme bovina
CEP	Conforme con la Farmacopea Europea
CCR	Solicitud de control de cambio
CFR	Código de Reglamentaciones Federales
CMR	Sustancias cancerígenas y/o mutagénicas y/o tóxicas para el sistema reproductivo
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
HAZOP	Estudio de riesgos y operabilidad
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
OI	Operaciones industriales
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAT	Tecnología Analítica de Procesos
PDG	Presidente y Director general
QOQx (QGQD, QOQS o QOQG)	Directivas globales de calidad (Norma Operativa de Calidad, Guía Operativa de Calidad)
QTA	Acuerdo técnico y de calidad
EET	Encefalopatía espongiiforme transmisible
SQO	Operaciones de Calidad de Planta





# 1 INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL FABRICANTE-IMPORTADOR

## 1.1 Información de contacto del fabricante-importador

### 1.1.1 Nombre y dirección oficial del fabricante/importador

Sede	SANOFI PASTEUR S.A. 2, avenue Pont Pasteur 69007 LYON FRANCIA
Dirección postal	2, avenue Pont Pasteur F-69367 LYON Cedex 07, Francia

### 1.1.2 Nombre y dirección geográfica de la planta, de los edificios y de las unidades de producción ubicadas en la planta

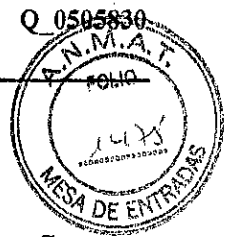
Nombre de la planta	SANOFI PASTEUR S.A.
Dirección geográfica	Parc Industriel d'Incarville 27100 - VAL DE REUIL - FRANCIA
Dirección postal	Voie de l'Institut Parc Industriel d'Incarville B.P. 101 27101 VAL DE REUIL Cedex

### 1.1.3 Información de contacto del fabricante/importador

*Se incluye el número de teléfono de las personas que se pueden contactar las 24 horas en caso de defectos de un producto o retiro de productos del mercado*

Persona de contacto	JUVIN Philippe Farmacéutico Responsable
Nº de teléfono de la persona de contacto	04 37 37 73 19 o 04.37.37.01.00
Nº de fax de la persona de contacto	04.37.37.30.81
E-mail de la persona de contacto	Philippe.Juvin@sanofipasteur.com





#### 1.1.4 Número de identificación de la planta

Como, por ejemplo, las coordenadas GPS, el número DUNS (Data Universal Numbering System, número de identificación única proporcionado por la sociedad Dun & Bradstreet) de la planta o cualquier otro sistema de localización geográfica.

No se aplica.

#### 1.2 Actividades de elaboración de productos farmacéuticos autorizadas en la planta

##### 1.2.1 Copia vigente de la autorización de elaboración válida

Emitida por la autoridad competente relevante.

La autorización de apertura se presenta en los Anexos 1 y 2.

Autorización de apertura: n.º MM 15/45 del 24 de febrero de 2015.

##### 1.2.2 Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la autoridad competente relevante

La descripción se encuentra en los Anexos 1 y 2.

La planta de Val de Reuil está autorizada para la elaboración y la importación de medicamentos de uso humano y medicamentos experimentales de uso humano, como se detallan a continuación.

#### 1. Lista de formas de dosificación elaboradas

##### 1.1. Productos estériles

###### 1.1.1. Preparados asépticamente (lista de formas de dosificación)

###### 1.1.1.2, Liofilizados

###### 1.1.1.4, Preparados líquidos de pequeño volumen

###### 1.1.2. Esterilizados en su envase final (lista de formas de dosificación)

###### 1.1.2.3, Preparados líquidos de pequeño volumen

###### 1.1.3. Certificación de lote

##### 1.3. Productos biológicos

###### 1.3.1. Productos medicinales biológicos

###### 1.3.1.2, Productos inmunológicos

###### 1.3.1.5, Productos de biotecnología

###### 1.3.1.6, Productos de extracción de origen humano o animal

###### 1.3.2. Certificación de lote (lista de tipos de producto)

###### 1.3.2.2, Productos inmunológicos





- 1.3.2.5, Productos de biotecnología
- 1.3.2.6, Productos de extracción de origen humano o animal
- 1.6 Control de calidad
  - 1.6.1 Pruebas de esterilidad
  - 1.6.2 Microbiología salvo las pruebas de esterilidad
  - 1.6.3 Fisicoquímica
  - 1.6.4 Biología
- 2. Importación de medicamentos**
  - 2.1 Control de calidad de medicamentos importados
    - 2.1.1 Pruebas de esterilidad
    - 2.1.2 Microbiología salvo las pruebas de esterilidad
    - 2.1.3 Fisicoquímica
    - 2.1.4 Biología
  - 2.2 Certificación de lotes de medicamentos importados
    - 2.2.1 Productos estériles
      - 2.2.1.1, Preparados asépticamente
      - 2.2.1.2, Productos esterilizados en su envase final
    - 2.2.3 Medicamentos biológicos
      - 2.2.3.2, Productos inmunológicos
      - 2.2.3.5, Productos de biotecnología
      - 2.2.3.6, Productos de extracción de origen humano o animal
  - 2.3 Otras actividades de importación (cualquier otra actividad de importación no contemplada en los puntos anteriores)
    - 2.3.1 Institución de importación física
    - 2.3.2 Importación de productos intermedios para las operaciones de elaboración

**1.2.3 Tipo de productos actualmente elaborados en la planta**

*(Lista en el Anexo 2) No cubiertos por el Anexo 1 o en la base de datos de EudraGMP*

No se aplica.

**1.2.4 Lista de las inspecciones de BPM de la planta en los últimos 5 años**

*Con las fechas y el nombre/el país de la autoridad competente que realizó la inspección.*

El certificado de BPM se presenta en el Anexo 3.





**Tabla 1: Lista de inspecciones de BPM**

Nombre de la autoridad competente	País de la autoridad competente	Fecha de la inspección
Autoridades sanitarias francesas (AFFSAPS)	Francia	22-23 de marzo de 2011
Autoridades sanitarias coreanas (KFDA)	Corea del Sur	6-8 de abril de 2011
Autoridades sanitarias francesas (AFFSAPS)	Francia	12-16 de septiembre de 2011
Autoridades sanitarias francesas (ANSM)	Francia	19 de junio de 2012
Autoridades sanitarias de México (COFEPRIS)	México	25 de junio / 4 de julio de 2012
Autoridades sanitarias de Nigeria (NAFDAC)	Nigeria	13 de febrero de 2013
Autoridades sanitarias de Corea (MFDS)	Corea del Sur	28-31 de octubre de 2013
Autoridades sanitarias francesas (ANSM)	Francia	23-27 de junio de 2014
Autoridades sanitarias de México (COFEPRIS)	México	15-24 de septiembre de 2014
Consejo de Cooperación para los Estados Árabes del Golfo	(Arabia Saudita, Kuwait, Omán, Emiratos Árabes Unidos, Bahrein, Catar, Yemen)	10-12 de noviembre de 2014
Autoridades sanitarias de Turquía	Turquía	1-5 de diciembre de 2014
Autoridades sanitarias de Libia	Libia	11-12 de diciembre de 2014
Autoridades sanitarias coreanas (KFDA)	Corea del Sur	16-20 de marzo de 2015
Autoridades sanitarias de Kenia (KFDA)	Kenia	10 de abril de 2015
OMS	Suiza	3-5 de junio de 2015
Autoridades sanitarias de Brasil (ANVISA)	Brasil	28 de septiembre/2 de octubre 2015
Autoridades sanitarias francesas (ANSM)	Francia	16-19 de noviembre de 2015
Autoridades sanitarias francesas (ANSM)	Francia	1-4 de diciembre de 2015
Autoridades sanitarias francesas (ANSM)	Francia	9-10 de diciembre de 2015

**1.3 Otras actividades de elaboración realizadas en la planta**

Autorización para elaborar materias primas de uso farmacéutico (RMPU)

Se presentó una declaración mediante registro remoto en relación con RMPU N.º 2015-00129 el 1.º de junio de 2015 y la ANSM preparó un informe de situación el 3 de julio de 2015, mediante el cual se confirma la actividad de elaboración del tipo RMPU.

**1.3.1 Descripción de las actividades no farmacéuticas realizadas en la planta, si las hubiera**

No se aplica.





## 2 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL FABRICANTE

### 2.1 Sistema de gestión de calidad del fabricante

#### 2.1.1 Breve descripción de los sistemas de gestión de calidad empleados por la sociedad y referencia a las normas utilizadas

Sanofi Pasteur se compromete a responder a los requisitos normativos, incluidas las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) europeas o internacionales, las Buenas Prácticas de Manufactura actuales (BPMA) de Estados Unidos y la guía internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El objetivo es garantizar que todas las vacunas elaboradas y puestas a disposición del público cumplan con los requisitos de seguridad de uso, eficacia, pureza e identidad.

Este compromiso se mantiene a través de la Política de calidad y el Sistema de gestión de calidad, que responden a las recomendaciones de la ICH y, específicamente, el documento Q10 "Sistema de calidad para la industria farmacéutica".

Es responsabilidad de todos respetar este sistema de calidad para garantizar el cumplimiento de nuestro compromiso.



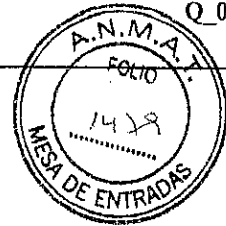
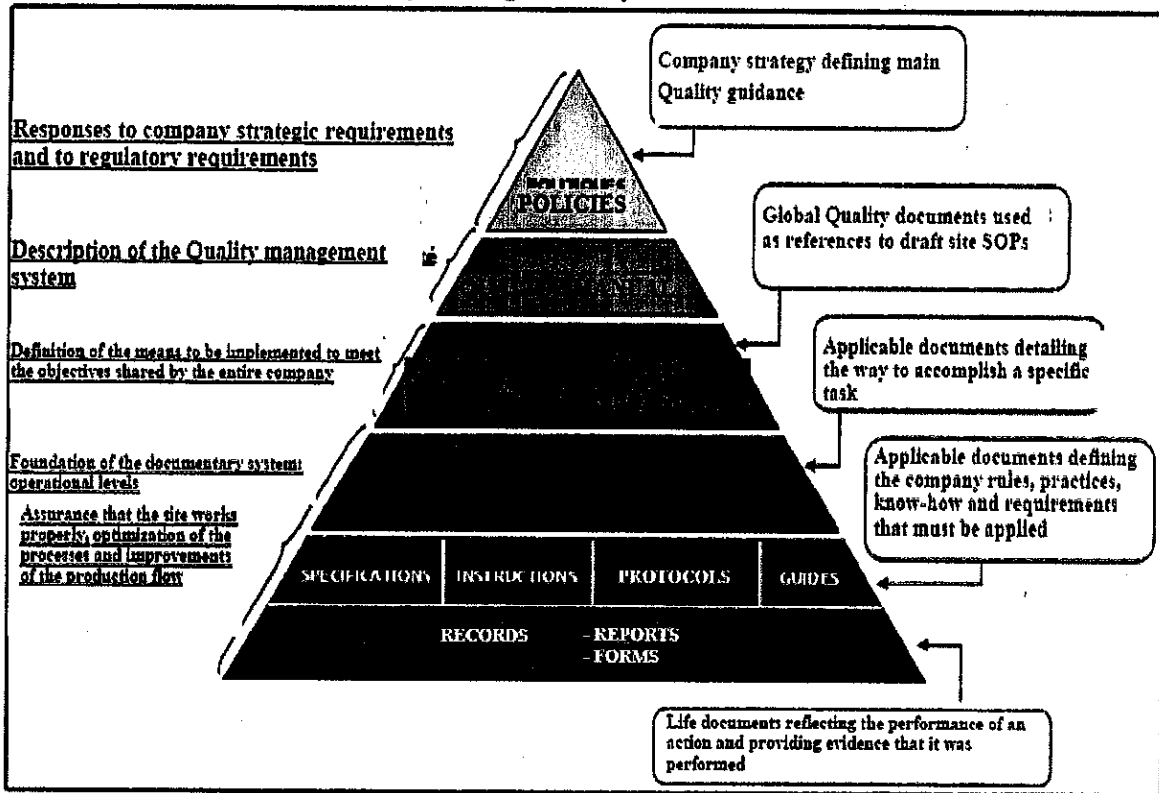


Figura 1: Sistemas de gestión de calidad de Sanofi Pasteur



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





### 2.1.2 Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de gestión de calidad, incluida la gerencia senior

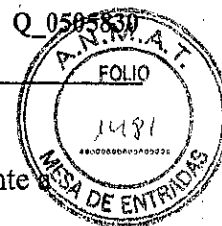
El área de Calidad de Sanofi Pasteur tiene las siguientes misiones primarias:

- marcar el camino a seguir en cuanto al cumplimiento reglamentario, teniendo a su cargo la promoción y el desarrollo de la Ciencia de la Calidad para todos los productos
- colaborar en las Operaciones industriales (OI) para garantizar en forma permanente la educación de todos los empleados de OI sobre calidad y contribuir así a la confiabilidad de la disponibilidad de vacunas, una condición esencial para cumplir nuestra misión: un mundo en donde nadie sufra ni muera por una enfermedad que pueda evitarse mediante la vacunación.

El equipo de Calidad de Sanofi Pasteur está compuesto por:

- Gerentes de Calidad de las 5 plantas principales: Marcy l'Etoile, Val de Reuil, Toronto, Swiftwater y Shantha, que dependen funcionalmente del Director de Calidad (Chief Quality Officer).
- El equipo de Responsabilidad Farmacéutica dirigido por el Farmacéutico Responsable, a cargo de la gestión de los reclamos a nivel global, del monitoreo de las evoluciones de la reglamentación así como de la calidad de la planta de Neuville.
- Calidad Internacional, a cargo de las actividades de calidad de las plantas de Pilar, Shenzhen y Ocoyoacac, así como de todas las actividades de Sanofi Pasteur fuera de América del Norte, Europa e India.
- Sistemas de Calidad.
- Control de Cumplimiento, a cargo de la supervisión del cumplimiento, de la gestión del riesgo, de las actividades vinculadas al rQEP (Plan de Mejora de la Calidad Reforzado) y de la preparación para inspecciones, así como de todas las actividades de cumplimiento relacionadas con la cadena de suministro.
- Gestión de la Calidad del Producto (PQM), que tiene la responsabilidad de garantizar que las plantas trabajen alineadas en las actividades de calidad que se aplican por producto y en el marco del proyecto APAO para mejorar nuestros métodos analíticos.
- La Academia de Calidad de Sanofi Pasteur, dedicada al desarrollo y a la capacitación del conjunto de los colaboradores de Sanofi Pasteur en los ámbitos de cumplimiento y calidad.
  - La oficina del Director de Calidad.
  - El sector administrativo.





El departamento de Calidad de las plantas de Rockville y Canton responderá directamente a Swiftwater.

El departamento de SQO de Val de Reuil se compone de 3 estructuras que agrupan un total de 9 unidades y más de 300 empleados (consulte el Anexo 5):

- Operaciones de Calidad, que incluyen tres entidades de Garantía de Calidad Operativa (OpAQ): Garantía de Calidad Operativa de Funciones Transversales (Gestión de Materiales, Productos y Subcontratistas, Distribución, Funciones de Soporte y Servicios de Planta), Garantía de Calidad Operativa de Producción a Granel/Formulación y Garantía de Calidad Operativa de Preparación de la Forma de Dosificación.
- Garantía de Calidad, que agrupa 5 unidades: Calificación y Validación, Garantía de Calidad de Sistemas, Garantía de calidad de los Productos, Calidad de Proyectos y Garantía de Esterilidad.
- Control de Calidad de los Productos.

**Garantía de Calidad Operativa** es responsable de la calidad y el cumplimiento de los productos elaborados por los departamentos de producción y asigna un estado de calidad a los lotes producidos.

**Calificación y Validación**, en el seno de la producción y los proyectos, es responsable de mantener el nivel y la actualización de las calificaciones y validaciones de la planta, especialmente a través de los Comités de Validación y del Plan Maestro de Validación Anual. Esta entidad proporciona también asistencia técnica para los análisis estadísticos.

**Garantía de Calidad de Sistemas** establece y desarrolla de manera transversal sistemas de calidad coherentes y homogéneos en todos los sectores de la planta, que cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos y con las Directivas Globales de Calidad de Sanofi Pasteur.

Esta entidad también tiene responsabilidad sobre:

- El cumplimiento reglamentario por medio de procesos específicos como las inspecciones, las auditorías y las autoinspecciones.
- Una estructura documental que cumple con las BPM,
- La implementación de un plan de capacitación conforme a las BPM.

**Garantía de Esterilidad** define las reglas del proceso en relación con la garantía de esterilidad, realiza análisis de tendencias ambientales y aporta conocimiento práctico en el área de garantía de la esterilidad durante las investigaciones, los análisis de riesgo y los proyectos.

- **Control de Calidad de los Productos** lleva a cabo todos los análisis relativos a las materias primas, el material de acondicionamiento en un sentido amplio, los productos en proceso de elaboración y los productos elaborados, desde los lotes de siembra hasta el producto terminado, garantizando el respeto de las Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, las Directivas Globales de Calidad de Sanofi Pasteur y la reglamentación y normas en vigor.





Esta entidad también suministra a las unidades operacionales de producción los certificados de inspección de los lotes en las diferentes etapas del proceso. Por último, brinda la competencia analítica y la asistencia necesarias para las operaciones industriales de la planta.

**Garantía de Calidad de los Productos** es responsable de la calidad y el cumplimiento de los productos comercializados. Agrupa las siguientes actividades:

- Liberación de los productos terminados acondicionados (PTA)
- Revisión anual de producto y reclamos de los clientes
- Gestión de los estudios de estabilidad
- Preparación de los materiales de comercialización

### 2.1.3 Información sobre las actividades para las cuales la planta está acreditada y certificada

*Se incluye la fecha y el contenido de las acreditaciones, y el nombre de los organismos de acreditación*

**Tabla 2: Acreditaciones de la planta**

Nombre del organismo	Fecha de la acreditación	Contenido de la acreditación
No se aplica.	No se aplica.	No se aplica.

Sin acreditación de calidad emitida por un organismo independiente.

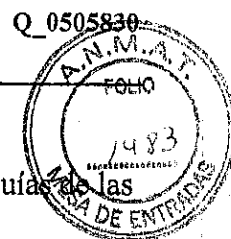
## 2.2 Procedimiento de liberación de los productos terminados

### 2.2.1 Descripción detallada de los requerimientos de calificación (capacitación y experiencia laboral) de las Personas Autorizadas/de las Personas Calificadas responsables de los procedimientos de certificación y liberación de los lotes

Los requisitos de calificación de las Personas Autorizadas/Calificadas responsables de los procedimientos de certificación y liberación de los lotes son:

- Formación: Doctor en Farmacia
- Registro en el Colegio de Farmacéuticos
- Experiencia profesional significativa: con un mínimo de 3 años en producción y/o garantía de calidad y/o control de calidad adquiridos interna o externamente. En el caso excepcional de las misiones de corta duración, las actividades de liberación se verán limitadas en cuanto al producto y la etapa. En ese caso, los prerrequisitos en cuanto a la experiencia son de un mínimo de 1 año y en cuanto a formación, se adapta y se formaliza caso a caso.
- Para renunciar a cualquiera de estos prerrequisitos, se deberá contar con la validación previa del Farmacéutico Delegado.





- Conocimientos específicos necesarios: conocimiento de los requisitos normativos y guías de las BMP.

### 2.2.2 Descripción general de los procedimientos de certificación y liberación de los lotes

Se garantiza el cumplimiento y la calidad de los productos elaborados en lo que respecta a lo exigido por las normas emitidas por las autoridades sanitarias y recogidas en los dossiers de cada autorización de comercialización. Esto es válido para todas las etapas de elaboración: lote de siembra primario (PSL), lote de siembra de trabajo (WSL), producto a granel (BP), producto final a granel (PFAG), producto llenado inspeccionado (IFP) y producto terminado acondicionado (PPF).

Los lotes de vacunas y sueros deben liberarse para poder comercializarse.

El proceso se organiza de la siguiente forma:

- Producción y Garantía de Calidad Operativa revisan los archivos de elaboración.
- Los Laboratorios de Control y Garantía de Calidad Operativa revisan, respectivamente, los resultados de las pruebas realizadas con los lotes producidos y de los controles ambientales.
- Garantía de Calidad de los Productos, encargada de liberar el PPF, reconcilia la totalidad de los archivos de elaboración y los resultados de las pruebas. Esta entidad analiza y revisa los siguientes elementos, que constituyen el registro de lote del PPF:
  - La síntesis de la revisión de los archivos de elaboración/ambientales realizada por las Garantía de Calidad Operativa,
  - El certificado de análisis para comprobar que todos los resultados de las pruebas realizadas con el lote cumplen con las especificaciones,
  - El cierre de los desvíos y las solicitudes de cambio para el lote en cuestión.

En ese momento, el Gerente de Garantía de Calidad de los Productos toma la decisión de aceptar o rechazar el lote en función de los elementos que se han revisado. Certifica la decisión de rechazar o aceptar el lote fechándola y firmándola.

### 2.2.3 Rol de la Persona Autorizada/Persona Calificada

*Para disponer la cuarentena y la liberación de productos terminados y evaluar el cumplimiento de la autorización de comercialización.*

El Farmacéutico Responsable delega las actividades periódicas realizadas para la liberación de los lotes en los farmacéuticos de las entidades de Garantía de Calidad de los Productos que toman la decisión final de liberar, poner en cuarentena o rechazar el lote.

La liberación tiene en cuenta todos los elementos que constituyen el archivo de producción y control, las especificaciones definidas en la autorización de comercialización (MA), la gestión de los cambios y la devolución de los elementos liberados por parte del Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos (OMCL). El farmacéutico de la entidad de Garantía de Calidad de los Productos, en comunicación con Asuntos Regulatorios del grupo, se encarga de evaluar el cumplimiento normativo de los archivos del Documento Técnico Común (DTC) o la MA.





La decisión de utilización es una decisión vinculada a la calidad. Se refleja en el sistema de gestión de producción SAP.

## 2.2.4 Acuerdos entre las Personas Autorizadas/Personas Calificadas

*Cuando intervienen varias Personas Autorizadas/Personas Calificadas*

El Farmacéutico Responsable delega las actividades periódicas realizadas para la liberación de los lotes de PFP en los farmacéuticos de las entidades de Garantía de Calidad de los Productos (personas autorizadas o calificadas). De acuerdo con su experiencia, estos últimos están habilitados para liberar la totalidad o solamente parte de los productos.

Las habilitaciones y delegaciones establecidas entre las personas autorizadas para liberar productos se enmarcan de forma muy estricta en un procedimiento.

## 2.2.5 Declaración respecto de si la estrategia de control emplea tecnología analítica de procesos (PAT) y/o liberación en tiempo real o liberación paramétrica

*Liberación en tiempo real*

*Liberación paramétrica*

*Tecnología analítica de procesos (PAT)*

Garantía de Calidad de los Productos libera los lotes **en tiempo real** siguiendo un proceso descrito mediante la conciliación de los datos de producción y control, y basándose en las respuestas de los organismos normativos.

No se realiza liberación paramétrica ni liberación basada en PAT.

## 2.3 Gestión de los proveedores y subcontratistas

### 2.3.1 Breve resumen del establecimiento y del conocimiento de la cadena de suministro

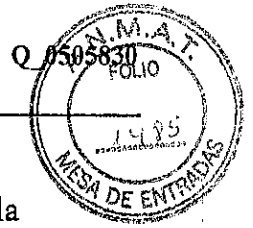
*Y del programa de auditorías externas*

Este proceso se divide en diferentes etapas que permiten utilizar un proveedor conforme a las buenas prácticas y los procedimientos de Sanofi Pasteur.

Las etapas clave de este proceso son:

- Identificación del proveedor que puede responder mejor a los requisitos de Sanofi Pasteur;
- Consentimiento del proveedor para realizar una auditoría del proveedor y redactar el Acuerdo Técnico y de Calidad (QTA) o especificaciones que definen los requisitos de Sanofi Pasteur;
- Homologación del artículo, realizando pruebas en la línea y comprobando el cumplimiento de la documentación;
- Seguimiento de los proveedores, con gestión de los reclamos, solicitudes de cambio procedentes de los proveedores, pedidos (gestionados por Compras) y evaluaciones de los proveedores;





y después la posibilidad de implementar una "certificación" del proveedor para delegar la extracción de muestras o el control.

**Seguimiento y evaluación de los proveedores:**

El rendimiento de los proveedores se evalúa en el tiempo, concretamente mediante:

- Auditorías periódicas de los proveedores;
- Cuestionarios sobre su gestión de calidad y su cumplimiento del QTA y de los documentos de referencia (BPM, etc.);
- Evaluación de los reclamos y la calidad de los productos recibidos;
- Los plazos de entrega respetados;
- Inspección del artículo en recepción.

**2.3.2 Breve descripción del sistema de calificación de los contratistas**

*Fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y otros proveedores de materiales críticos*

Sanofi Pasteur es una empresa que utiliza varios tipos de subcontratación:

- Subcontratación de la elaboración;
- Subcontratación de los análisis (análisis biológicos y fisicoquímicos);
- Subcontratación de la metrología (calibración de los equipos, ajuste de los equipos);
- Subcontratación de las prestaciones intelectuales (ingeniería, metodología, competencia en materia de procesos o normativas, etc.);
- Subcontratación de servicios (vigilancia, limpieza de instalaciones, limpieza de la indumentaria de trabajo, etc.).

El proceso de aprobación de los subcontratistas consta de varias etapas que permiten realizar la subcontratación conforme a las mejores prácticas y los procedimientos de Sanofi Pasteur:

- Identificación del subcontratista que puede responder mejor a los requisitos de Sanofi Pasteur;
- Consentimiento del subcontratista para realizar una auditoría del subcontratista y redactar el Acuerdo Técnico y de Calidad (QTA) o especificaciones que definen los requisitos de Sanofi Pasteur;
- Seguimiento del subcontratista con la gestión de los desvíos, cambios (CCR), reclamos, pedidos (gestionados por la sección del departamento de Compras y Elaboración Externa) y del balance anual (si procede).

Solamente se recurre a subcontratistas para la elaboración de principios activos (IFA) en el caso de ciertos productos (lista que figura en el Anexo 4) y su gestión se hace de acuerdo con modalidades descritas.





### 2.3.3 Medidas adoptadas para garantizar que los productos elaborados cumplen con las directivas sobre la EET (encefalopatía espongiforme animal transmisible)

El cumplimiento de las directivas sobre la EET se garantiza a través de los requisitos de las especificaciones, de la presentación, por parte de los proveedores, de los certificados de EET/EEB, de las auditorías periódicas a los proveedores y de la obtención de certificados de conformidad con la Farmacopea Europea (CEP).

### 2.3.4 Medidas adoptadas en caso de sospecha o identificación de productos, de productos a granel (p. ej. comprimidos no acondicionados), de ingredientes farmacéuticos activos o de excipientes alterados o falsificados

En caso de falsificación comprobada, se realizan tres acciones a nivel del grupo:

- En el área de salud pública:  
La filial informa a las autoridades competentes. Puede decidirse retirar el producto del mercado.  
Si es necesario, la filial puede notificar a los pacientes, médicos, farmacéuticos y otros clientes, en colaboración con el Departamento de Lucha contra la Falsificación.
- Investigaciones: El Departamento de Lucha contra la Falsificación notifica a las autoridades locales (como policía y aduana) y realiza una investigación sobre el origen de la falsificación o el tráfico.
- En ciertos casos, el Departamento de Asuntos Legales del grupo puede emprender acciones legales cuando se identifica el origen de la falsificación.

### 2.3.5 Empleo de asistencia externa científica, analítica o técnica de otro tipo vinculada a la elaboración y al análisis

Sanofi Pasteur recurre a prestatarios de servicios para realizar ciertas tareas asociadas a su actividad y funcionamiento cuando los equipos o capacidades no están disponibles en la planta.

### 2.3.6 Lista de fabricantes y laboratorios subcontratados

*Incluye las direcciones, información de contacto y diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades de elaboración y control de calidad tercerizadas (por ejemplo, esterilización de los materiales de acondicionamiento primario para los procesos asépticos, análisis de materias primas de inicio, etc.). Esta lista se presenta en el Anexo 4.*

La lista de fabricantes y empresas farmacéuticas subcontratadas se presenta en el Anexo 4.

### 2.3.7 Breve descripción de las responsabilidades compartidas entre el contratante y el contratista

*Con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando no se incluya en el párrafo 2.2)*





Ciertas etapas de elaboración y la inspección de los lotes de producto terminado pueden desarrollarse en las instalaciones de un subcontratista. Esta subcontrato se informa en el archivo de registro del producto en cuestión. En este caso, es el ordenante el que libera el lote conforme a lo establecido. La persona calificada responsable de la liberación se basa para su decisión en el cumplimiento de las etapas intermedias de elaboración o de inspección dentro del marco de un sistema de calidad aceptado previamente y descrito.

## 2.4 Gestión de riesgos de calidad

### 2.4.1 Breve descripción de los métodos de gestión de riesgos de calidad utilizados por el fabricante/importador

La gestión de riesgos de calidad realizada por Sanofi Pasteur se basa en un proceso convencional de evaluación, inspección e informe de riesgos esquematizado en la Figura 2: Procedimiento de gestión de riesgos de calidad .

El énfasis de cada etapa se ajusta al riesgo considerado.

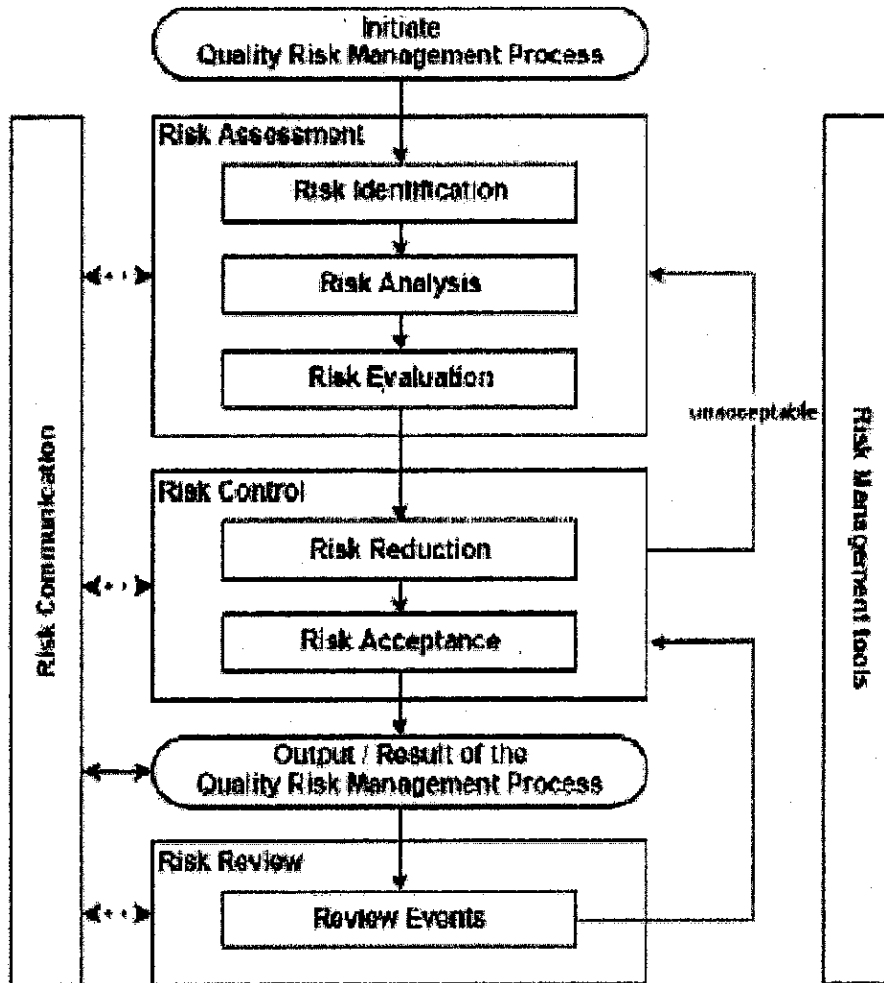
La **evaluación del riesgo** (*risk assessment*) se basa en la identificación de los peligros, y en el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dicho peligro. Se trata de un enfoque científico que puede recurrir a métodos documentados y reproducibles (árbol de fallos, FMEA, FMECA, HAZOP; etc.) y permite evaluar la probabilidad de ocurrencia, gravedad y detectabilidad del riesgo.

El **control del riesgo** (*risk control*) ayuda a reducir el riesgo a un nivel aceptable. Esta etapa incluye la toma de decisión y busca reducir (medidas tomadas para reducir la gravedad o probabilidad de los daños) y/o aceptar los riesgos residuales.

La **comunicación** (*risk communication*) sobre el riesgo y su gestión consiste en compartir la información entre las personas encargadas de la decisión y las partes interesadas.



Figura 2: Procedimiento de gestión de riesgos de calidad



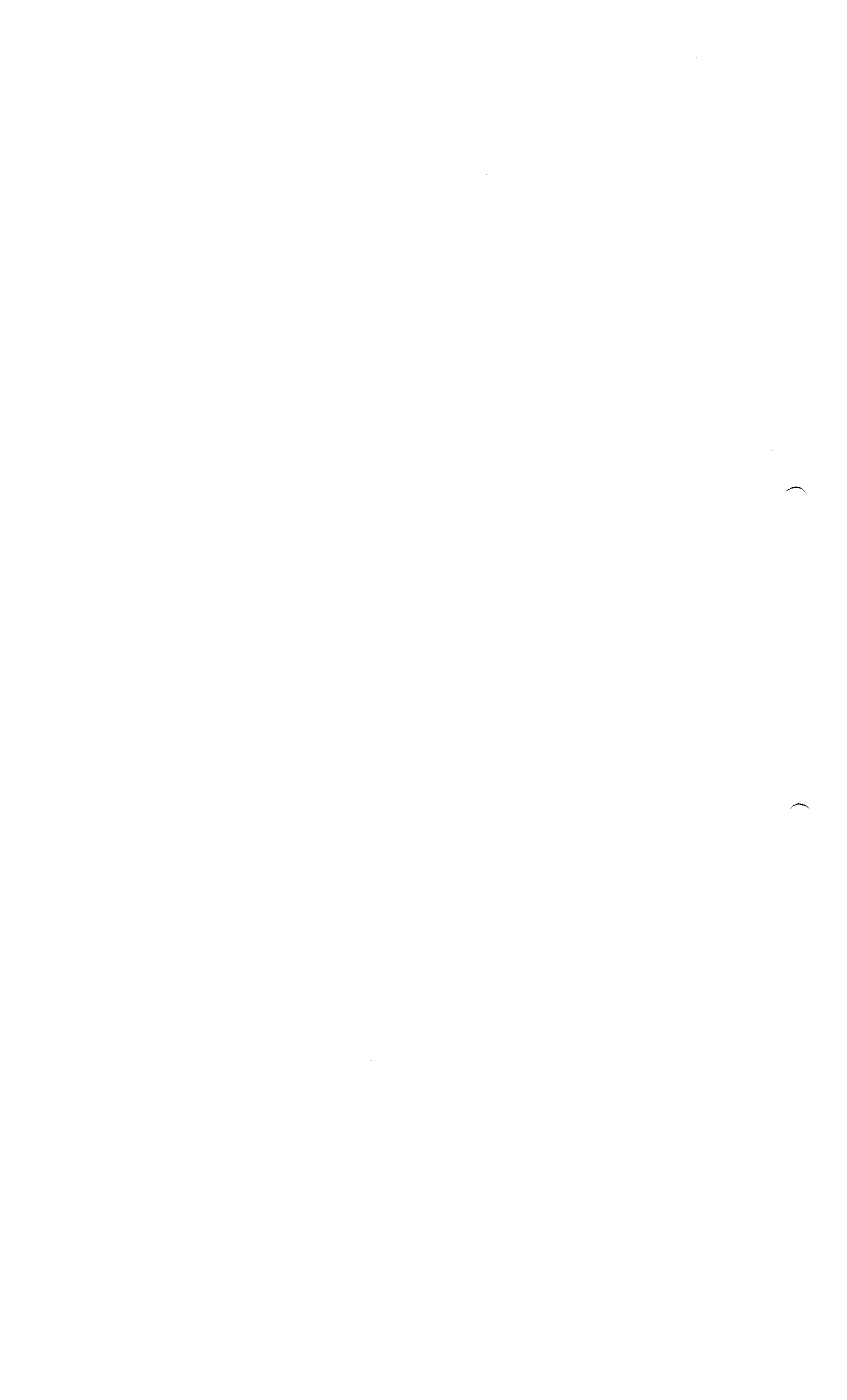
#### 2.4.2 Alcance y ejes principales de la gestión de riesgos de calidad

Incluye una breve descripción de todas las actividades realizadas a nivel corporativo y las realizadas de forma local. Toda aplicación de los sistemas de gestión del riesgo de calidad (QRM) para acceder a una continuidad del suministro debe ser mencionada.

La gestión del riesgo de calidad es un requisito de la guía Q9 de la ICH y de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), y más aún de las normas internas de Sanofi Pasteur.

Las principales áreas consideradas durante la evaluación, control y comunicación de riesgos son:

- La protección del paciente (el riesgo de no cumplimiento puede poner en peligro la seguridad del paciente)
- El cumplimiento de las normas (el riesgo de no cumplimiento de las normas o los archivos de registro presentados).





Los problemas que puedan afectar a la seguridad del paciente o sean susceptibles de implicar el no cumplimiento de la normativa se informan sistemáticamente a Calidad Corporativa de Sanofi Pasteur y su resolución se realiza mediante un proceso optimizado (gestión de alertas de calidad).

## 2.5 Revisiones de la calidad de los productos

### 2.5.1 Breve descripción de las metodologías utilizadas

La Revisión Anual de Productos (APR) tiene por objeto recoger y revisar de forma periódica los informes y los detalles asociados a las producciones realizadas, analizarlos en relación con los datos históricos equivalentes para asegurar un monitoreo de calidad de los lotes producidos, identificar a través de la evaluación realizada las tendencias o hechos representativos observados durante el período considerado y proponer las acciones correctivas o preventivas, en caso de que se identifiquen desvíos o anomalías.

Se realiza un calendario de previsión anual. Este es el punto de partida de la actividad.

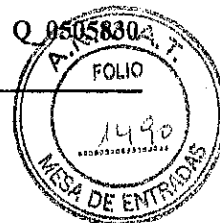
Cada departamento (Garantía de Calidad de Productos, Garantía de Calidad Operativa, Departamento de Producción, Control de Calidad y Responsabilidad Farmacéutica) se encarga de transmitir la revisión y los análisis estadísticos realizados conforme al calendario establecido.

La sección del departamento APR comprueba y analiza los datos brutos y elabora un resumen del informe.

Se realiza una revisión anual por cada producto para presentar los informes preparados y analizados a los miembros del Comité de Revisión pertinentes a los productos considerados.

Tras esta revisión, el departamento APR prepara el informe definitivo que incluye las decisiones tomadas sobre las acciones preventivas o correctivas avaladas por el comité.





### 3 PERSONAL

#### 3.1 Organigrama que muestra las disposiciones de los puestos/cargos de gestión de calidad, producción y control de calidad

*Anexo 5; se incluye la gerencia senior y las Personas Autorizadas / Personas Calificadas, en especial el Farmacéutico Responsable y el farmacéutico responsable en funciones.*

Los organigramas se presentan en el Anexo 5.

#### 3.2 Número de empleados involucrados en operaciones de gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución, respectivamente

Tabla 3: Número de empleados

Operaciones farmacéuticas	Número de empleados
Producción (productos a granel, forma de dosificación)	1086
Control de Calidad/Garantía de Calidad (SQO, AQ)	325
Almacenamiento/Distribución	195
Otros (Mantenimiento de Producción, MTech., Dirección, Control de Gestión, EIT, Compras)	388
<b>Subtotal:</b> Número total de personas previsto en el artículo R. 5124-40*	<b>1994</b>
Otras personas empleadas en el establecimiento, incluyendo los farmacéuticos (Servicio médico, Servicios compartidos, IS, Comunicación, RR.HH., Asuntos Regulatorios)	59
<b>TOTAL</b>	<b>2053</b>

\* Este número determina la plantilla reglamentaria de farmacéuticos adjuntos.





## 4 INSTALACIONES Y EQUIPAMIENTO

### 4.1 Instalaciones

#### • Breve descripción de la planta

*Breve descripción de la planta; tamaño de la planta y lista de edificios. Si la elaboración de productos para mercados diferentes, como el local, europeo, estadounidense, etc. se realiza en edificios distintos de la planta, se deben detallar los edificios e indicar los mercados de destino (si no se describe en el párrafo 1.1).*

El establecimiento ocupa una superficie de unas 29 hectáreas. Está situado en el Parque Industrial de Incarville, a la entrada del municipio de LOUVIERS (Eure), en un entorno farmacéutico importante.

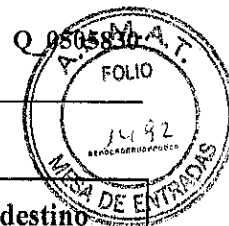
Las actividades llevadas a cabo en la planta son:

- Industrialización
- Producción y análisis de vacunas
- Preparación de la forma de dosificación
- Distribución

**Tabla 4: Lista de edificios**

Edificios	Operaciones realizadas	Mercados de destino
<b>PREPARACIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA</b>		
44	Forma de dosificación: formulación	Todos los mercados
33	Forma de dosificación: llenado	Todos los mercados
08a	Forma de dosificación: inspección	Todos los mercados
08b, 10b	Forma de dosificación: llenado, liofilización, inspección	Todos los mercados
10	Forma de dosificación: acondicionamiento	Todos los mercados
12	Forma de dosificación: acondicionamiento	Todos los mercados
<b>PRODUCCIÓN BIOLÓGICA</b>		
14	Producción biológica: taller de vacunas en células	Todos los mercados
6	Producción biológica: virología 2	Todos los mercados
15	Producción biológica: taller de vacunas en huevos	Todos los mercados
16	Producción biológica: taller de vacunas en huevos	Todos los mercados
18	Producción biológica: taller de biopurificación	Todos los mercados
26	Producción biológica: producción de lotes de siembra	Todos los mercados
51	Banco de cepas: almacenamiento de lotes de siembra	Todos los mercados





Edificios	Operaciones realizadas	Mercados de destino
<b>CONTROL DE CALIDAD</b>		
03	Control de calidad: panorama, controles inmunoquímicos y gestión de materiales	Todos los mercados
03, Módulo 03g	Control de calidad: controles virológicos	Todos los mercados
Módulo 03d	Control de calidad: controles fisicoquímicos	Todos los mercados
03, Anexos 03e, 03f	Control de calidad: controles de garantía de esterilidad	Todos los mercados
G9	Recepción de las muestras	Todos los mercados
04	Tecnologías de producción	Todos los mercados
<b>LOGÍSTICA, ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN</b>		
11	Almacenamiento de productos llenados	Todos los mercados
34	Logística, control en recepción: almacén central	Todos los mercados
23a	Logística, servicios técnicos: servicio de transportes y envíos	Todos los mercados
37	Almacenamiento de materias primas inflamables	Todos los mercados
36	Distribución: devolución de productos farmacéuticos	Todos los mercados
40	Almacenamiento, distribución	Todos los mercados

- Plano simple o descripción de las zonas de elaboración

*Con indicación de la escala (no se requieren planos arquitectónicos o de ingeniería)*

Los diseños de las zonas de fabricación se presentan en el Anexo 6.

- Diseños y diagramas de las zonas de producción

*En el Anexo 6; se presenta la clasificación de las salas y los diferenciales de presión entre las zonas contiguas, y se indican las actividades de producción (preparación de compuestos, llenado, almacenamiento, acondicionamiento, etc.) en las salas.*

Los diseños simplificados, que incluyen los flujos de personas y productos, las diferencias de presión entre las zonas, así como los diagramas de los procedimientos de elaboración, se presentan en el Anexo 6.

- Planos de los almacenes y las zonas de almacenamiento

*Con los depósitos especiales y áreas de almacenamiento, y zonas específicas para el almacenamiento y la manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes (si corresponde).*

Los diseños de la planta y de las zonas de producción y de almacenamiento se presentan en el Anexo 6

- Breve descripción de las condiciones de almacenamiento específicas que correspondan pero que no se indican en los diseños

No se aplica.

