



Los puntos de partida de las actividades de validación son el Plan Maestro de Validación Anual de la Planta o el establecimiento de un nuevo proceso.

La validación puede ser prospectiva o simultánea (concomitante).

Para los procesos de producción, se basa en la **cartografía del proceso** que permite, mediante el **análisis del nivel crítico** de los procesos y el estudio de la caracterización de los procesos, definir los **parámetros críticos** que se han de estudiar (ámbito de variación aceptable).

El Plan de Validación define los actores, las responsabilidades, la estrategia de validación y documental. Se acepta que la realización de tres lotes consecutivos (repetibilidad), elaborados en las condiciones de rutina que responden a parámetros específicos, equivale a la validación del proceso.

El estado final de la validación, la transferencia de la propiedad al propietario final y la autorización de entrada en producción se documentan en el Informe Final de Validación acompañado de la ficha de parámetros validados.

El mantenimiento del estado "validado" se asegura mediante revalidaciones o revisiones periódicas de dicho estado.

6.2.2 Políticas relativas al reprocesamiento o a la reelaboración

El reprocesamiento o la reelaboración de un lote o parte de un lote se enmarcan en un procedimiento (Q_0038252) que define las reglas y condiciones de estas operaciones.

El reprocesamiento consiste en reelaborar, en una cierta etapa de la producción, la totalidad o parte de un lote de producto cuya calidad está fuera de especificación o se sospecha que está fuera de especificación para conferirle la calidad necesaria mediante una o varias operaciones complementarias. Este reprocesamiento puede llevarse a cabo de tres formas diferentes:

- **El reprocesamiento por repetición** de una o varias etapas anteriores del proceso original. (*reprocessing*). Ejemplo: repetición de una filtración.
- **El reprocesamiento por adición** de una o varias etapas diferentes al proceso original. (*reworking*). Ejemplo: utilización de un disolvente distinto para suprimir un nivel más elevado de impurezas.
- **El reprocesamiento por reincorporación** es la integración de parte de un lote conforme en otro lote del mismo producto a una etapa predeterminada del proceso de elaboración para obtener una cantidad suficiente que permita terminar el proceso. (*reincorporation*).

El reprocesamiento es siempre una operación excepcional. Siempre que se realiza, se documenta (protocolo, técnica, registro del lote, etc.) y tiene que haber sido objeto de una autorización de SQO antes de su aplicación.

Los reprocesamientos por adición deben validarse antes de implementarse con una calificación/validación previa del reprocesamiento.

La necesidad de validación del reprocesamiento por repetición se evalúa mediante solicitud y la aprueba SQO.





6.3 Gestión y almacenamiento de los materiales

6.3.1 Disposiciones relativas al manejo de los materiales de inicio, los materiales de acondicionamiento, los productos a granel y los productos terminados

Se incluyen la extracción de muestras, el envío a cuarentena, la liberación y el almacenamiento.

La totalidad del proceso de gestión y almacenamiento de materiales y productos se gestiona a través del sistema de gestión de producción SAP en 2 ejes:

- Gestión de existencias para los productos comprados y elaborados con rastreabilidad informática de su suministro, recepción, identificación, transferencia, expedición, destrucción e inventario
- Gestión de producción con rastreabilidad informática de la documentación y el etiquetado asociado a la orden de producción, el control de la implementación de los materiales, el consumo de los materiales, la declaración de producción y el reprocesamiento / reacondicionamiento.

Esta gestión informatizada integra el estado de los materiales y productos, así como la decisión de calidad de uso tomada por Garantía de Calidad de los Productos.

6.3.2 Disposiciones relativas al manejo de materiales y productos rechazados

La decisión de rechazar un material o producto permite prohibir de forma definitiva el uso de este material o producto con fines comerciales.

Formaliza esta decisión el Gerente de Producto del área de Garantía de Calidad de los Productos con la emisión de una notificación de rechazo. Se refleja en el sistema de gestión de producción SAP. El lote se considera no liberado y el estado de las existencias queda bloqueada.

Esta decisión se traduce:

- Informáticamente, en el bloqueo de las existencias (existencias bloqueadas),
- Físicamente, en el aislamiento del lote y su identificación clara como en estado de rechazo.





7 CONTROL DE CALIDAD (CC)

7.1 Descripción de las actividades de control de calidad realizadas en la planta

En términos de controles físicos, químicos, microbiológicos y biológicos

Organización del control de calidad

- El control de calidad se realiza a lo largo de todo el proceso de producción industrial, tanto en los productos (materias primas, materiales de acondicionamiento y en las distintas etapas de elaboración del producto) como en el entorno de elaboración (zona de atmósfera controlada / líquidos de uso farmacéutico). La extracción de muestras de productos es llevada a cabo, por delegación, por secciones del departamento de Producción, excepto en el caso de las materias primas y los materiales de acondicionamiento.
- El control de calidad se organiza en 8 entidades:
 - 5 laboratorios de análisis (control en recepción, fisicoquímica, inmunoquímica, virología y microbiología)
 - 3 entidades de soporte (soporte analítico, logística, soporte del laboratorio)

Cada entidad de los laboratorios de control es independiente de la producción, lo que garantiza la calidad farmacéutica de cada lote de productos de conformidad con la legislación vigente.

Principales actividades de Control de Calidad

- **Controles de laboratorio en la recepción:** toma de muestras de las materias primas químicas y los materiales de acondicionamiento, control de los materiales de acondicionamiento
- **Laboratorio de control fisicoquímico:** controles físicos y químicos de las materias primas químicas, de los materiales de acondicionamiento y de los productos, pH, contenido residual de aditivos de elaboración, contenido de conservantes y/o adyuvantes, humedad residual
- **Laboratorio de control inmunoquímico:** actividad *in vitro* de hepatitis B, pureza de las proteínas, titulaciones bioquímicas e identidad de proteínas; titulaciones de hemaglutinina (vacuna antigripal)
- **Laboratorio de control virológico:** pruebas de actividad de las vacunas (poliomielitis, fiebre amarilla, sarampión, etc.), control de inactivación (vacuna antigripal), pruebas de pureza en células y huevos, prueba de inactivación en ratas (rabia).
- **Laboratorio analítico de microbiología:**

Los laboratorios de Microbiología realizan las siguientes actividades:

Esterilidad bacteriana y fúngica, detección de micoplasmas cultivables, contenido de endotoxinas, detección de micobacterias, detección de gérmenes específicos, recuento de gérmenes, identificación de microorganismos, controles ambientales (zona de atmósfera controlado/líquidos de uso farmacéutico).

- **Entidad logística:** recepción y archivado de muestras de control, áeras de lavado, preparación de medios para los laboratorios.





8 DISTRIBUCIÓN, RECLAMOS, PRODUCTOS DEFECTUOSOS Y RETIROS DEL MERCADO

8.1 Distribución (para la parte bajo la responsabilidad del fabricante)

El centro de distribución de Sanofi Pasteur en Val de Reuil tiene a su cargo las operaciones de almacenamiento y envío de productos terminados acondicionados y a granel (vacunas, sueros, disolventes) para las unidades de negocio de Sanofi Pasteur (zona internacional), Sanofi Pasteur MSD (Europa), Sanofi Pasteur EE.UU. y Sanofi Pasteur Canadá. Los destinatarios son los clientes públicos o privados de las diferentes unidades de negocio o las plantas internacionales de Sanofi Pasteur.

El centro de distribución también tiene a su cargo las operaciones de almacenamiento de productos semiterminados elaborados en las plantas Val de Reuil y Marcy l'Etoile, y de los productos terminados del grupo Sanofi.

Conforme a las Buenas Prácticas de Distribución, los flujos implementados aseguran el mantenimiento de condiciones térmicas de conservación de los productos y su entrega de conformidad con los estatutos farmacéuticos autorizados. La rastreabilidad de las operaciones se asegura por medio de un sistema informático calificado.

El almacenamiento bajo condiciones de temperatura controlada ($+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ o -20 °C o -70 °C) es la primera operación realizada. Esta antecede las fases de preparación de pedidos las cuales se operarán según distintos métodos, en función de los productos, de los programas y de los modos de entrega.

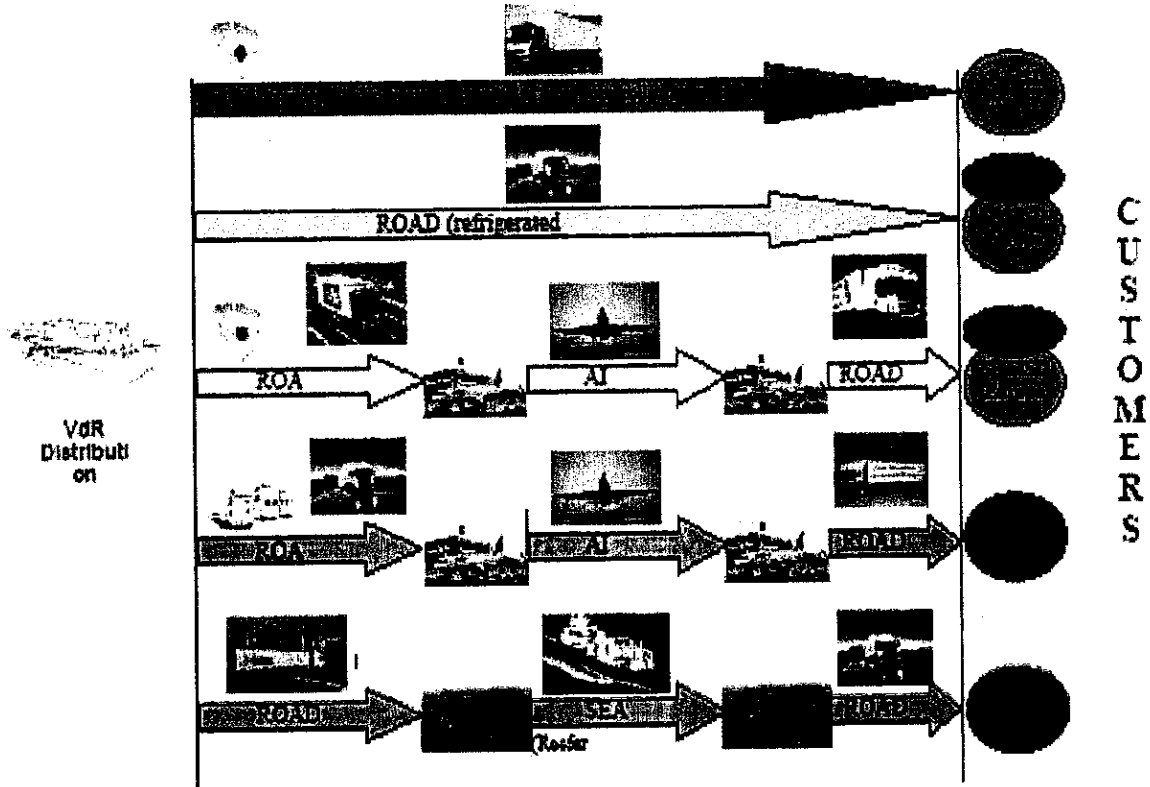
Así, se implementan diversos modos de envío para garantizar el respeto de la cadena de frío:

- Transporte refrigerado mediante sistemas activos (camiones y contenedores refrigerados)
- Utilización de cajas isotérmicas con cargas de frío adaptadas.





Modes of transport used from SP Val de Reuil DC



8.1.1 Tipos y direcciones de las sociedades a las que se envían los productos desde la planta

Tipos (titular de licencia mayorista, titular de licencia de elaboración, etc.) y ubicaciones (UE/AEE, Estados Unidos, etc.)

Solamente está bajo la responsabilidad del fabricante el transporte realizado entre las plantas de elaboración y distribución

Tabla 10: Destinatarios

Tipos de sociedad	Localización
Filiales de Sanofi Pasteur	Mundo
Clientes privados / clientes públicos	Mundo
Distribuidores mayoristas /hospitales/ farmacias/ médicos	Francia
Filiales SPMSD/Centros de distribución	Europa

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.





8.1.2 Descripción del sistema utilizado para verificar que cada cliente / destinatario está legalmente autorizado a recibir medicamentos del fabricante

La habilitación del cliente para recibir y/o almacenar los productos vendidos por Sanofi Pasteur internacional y la división de Ventas de Francia (estado del establecimiento, habilitación de compras, almacenamiento de productos farmacéuticos, autorización farmacéutica) se comprueba mediante un flujo de aprobaciones que se describe en un procedimiento interno.

8.1.3 Breve descripción del sistema que garantiza condiciones ambientales apropiadas durante el traslado

Por ejemplo: monitoreo/control de la temperatura

Se toman las medidas adecuadas para evitar que los productos se deterioren o queden expuestos a condiciones excesivas (temperatura, luz, humedad) y para asegurar su protección contra la suciedad, el polvo, los parásitos y los animales nocivos.

Todas las unidades de envío que contienen productos sensibles a la temperatura (paquetes isotérmicos, palets, etc.) contienen indicadores o registros de temperatura que permiten rastrear las posibles desviaciones.

La integridad de los envases está garantizada por la utilización de sellos o precintos específicos de Sanofi Pasteur.

8.1.4 Disposiciones para la distribución de los productos y métodos que permiten garantizar la rastreabilidad de los productos

Todos los productos recibidos en la plataforma de distribución se identifican mediante una etiqueta con código de barras fijada sobre los soportes de palets en los que figura un número de identificación único (que nunca se reutiliza). El código de barras permite establecer un vínculo entre el contenido del palet (n.º de lote) y el estado del producto dentro del sistema (cuarentena/aceptado/rechazado).

Esta medida permite almacenar los palets en estantes sin separación física entre los diferentes estados y evitarse modalidades de etiquetado específicas (los palets permanecen envueltos e íntegros hasta la toma de decisión farmacéutica). Así pues, no existe una zona dedicada a cuarentena.

La movilización de las existencias queda "bloqueada" por el control que ejerce el sistema informático sobre las carretillas filoguiadas: un escáner situado dentro de la horquilla de los vehículos lee el código de barras del palet y hace llegar la información por radio para verificar en tiempo real si pueden tomarse muestras farmacéuticas del producto. En caso negativo, el pilotaje automático lleva al conductor de la carretilla a su punto de partida sin ofrecerle la posibilidad de tocar el producto.

El levantamiento de la cuarentena o la decisión de rechazo se producen informáticamente en el sistema exclusivamente como resultado de la intervención de un farmacéutico a cargo de la liberación de lotes (operaciones con acceso limitado a los perfiles autorizados).





Los productos liberados no cambian de lugar sino que pasan a ser susceptibles de ser asignados a entregas.

Los productos rechazados son trasladados a una zona especial cercada antes de ser enviados a la unidad de destrucción física.

Los productos devueltos, incluidos los que forman parte de un retiro del mercado, siguen un flujo físico totalmente distinto y pasan por un edificio específico (B36) sin llegar a cruzarse con los flujos de distribución.

8.1.5 Medidas tomadas para impedir que los productos del fabricante acaben distribuidos por una cadena de suministro ilegal

Para reducir el riesgo de fraude, falsificación y desviación de productos, Sanofi Pasteur ha implementado medios para garantizar la rastreabilidad e identificación de los productos (Datamatrix). Además, los paquetes que contienen productos de Sanofi Pasteur y que se entregan a nuestros destinatarios se identifican con el nombre del distribuidor y su integridad hasta la entrega queda garantizada por un fleje específico de Sanofi Pasteur que permite al destinatario comprobar la integridad del paquete.

8.2 Reclamos, productos defectuosos y retiros del mercado

8.2.1 Breve descripción del sistema de gestión de reclamos

Los reclamos relativos a un producto o a su acondicionamiento primario o secundario se gestionan por medio del departamento de Asuntos Farmacéuticos, en colaboración con Operaciones de Calidad de las dos plantas de elaboración situadas en Francia, Marcy l'Etoile y Val de Reuil, de conformidad con el procedimiento Q_0044297.

Los reclamos se registran y dan lugar a una investigación en los departamentos afectados.

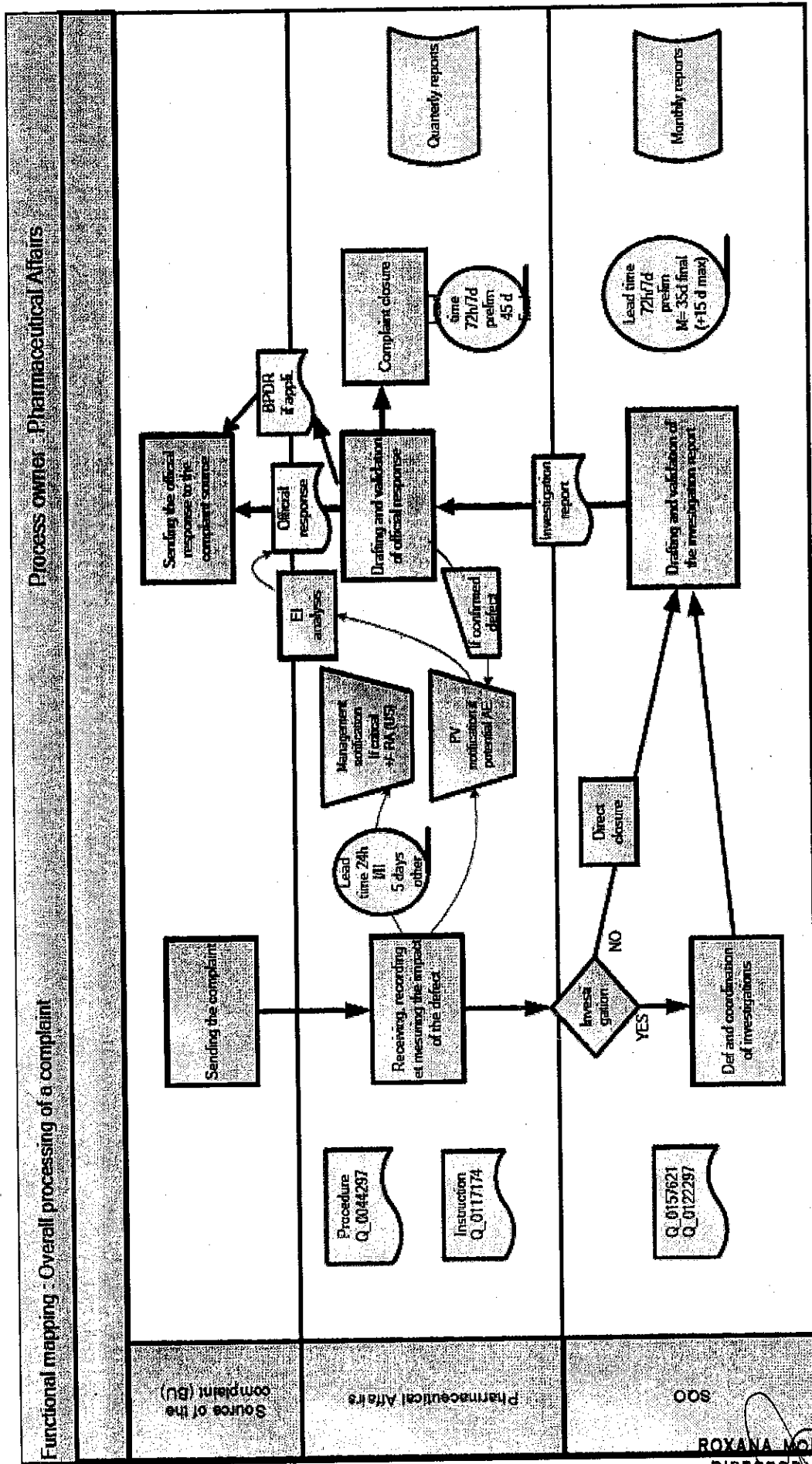
Tras la investigación, el departamento de Asuntos Farmacéuticos redacta una carta de respuesta que se envía directamente al cliente o a través del departamento de Ventas o las filiales extranjeras locales.

Los problemas médicos o de farmacovigilancia se gestionan de conformidad con el procedimiento Q_0400255. Los departamentos de Asuntos Farmacéuticos y Farmacovigilancia evalúan trimestralmente las posibles relaciones entre estos dos tipos de reclamos.

Las etapas principales del tratamiento de los reclamos debidos a defectos físicos se describen en el diagrama de flujo siguiente.



Figura 3: Diagrama de flujo "Procesamiento global de un reclamo"



ROYANA MONTEILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.







8.2.2 Breve descripción del sistema de gestión de los productos defectuosos y retiros del mercado

Organización de los retiros

Los retiros de lotes de medicamentos se gestionan siguiendo el procedimiento Q_0044283.

Este procedimiento describe el proceso que lleva a la decisión de ejecutar el retiro de un producto elaborado por Sanofi Pasteur y distribuido a través de los distintos circuitos existentes en los países (filial de Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur MSD, filial de Sanofi Aventis, distribuidor y socio).

Las principales etapas se describen en el diagrama de flujo siguiente.





9 AUTOINSPECCIONES

Las autoinspecciones se realizan de conformidad con el procedimiento Sanofi Pasteur Q_0000164 "Organización y realización de las autoinspecciones".

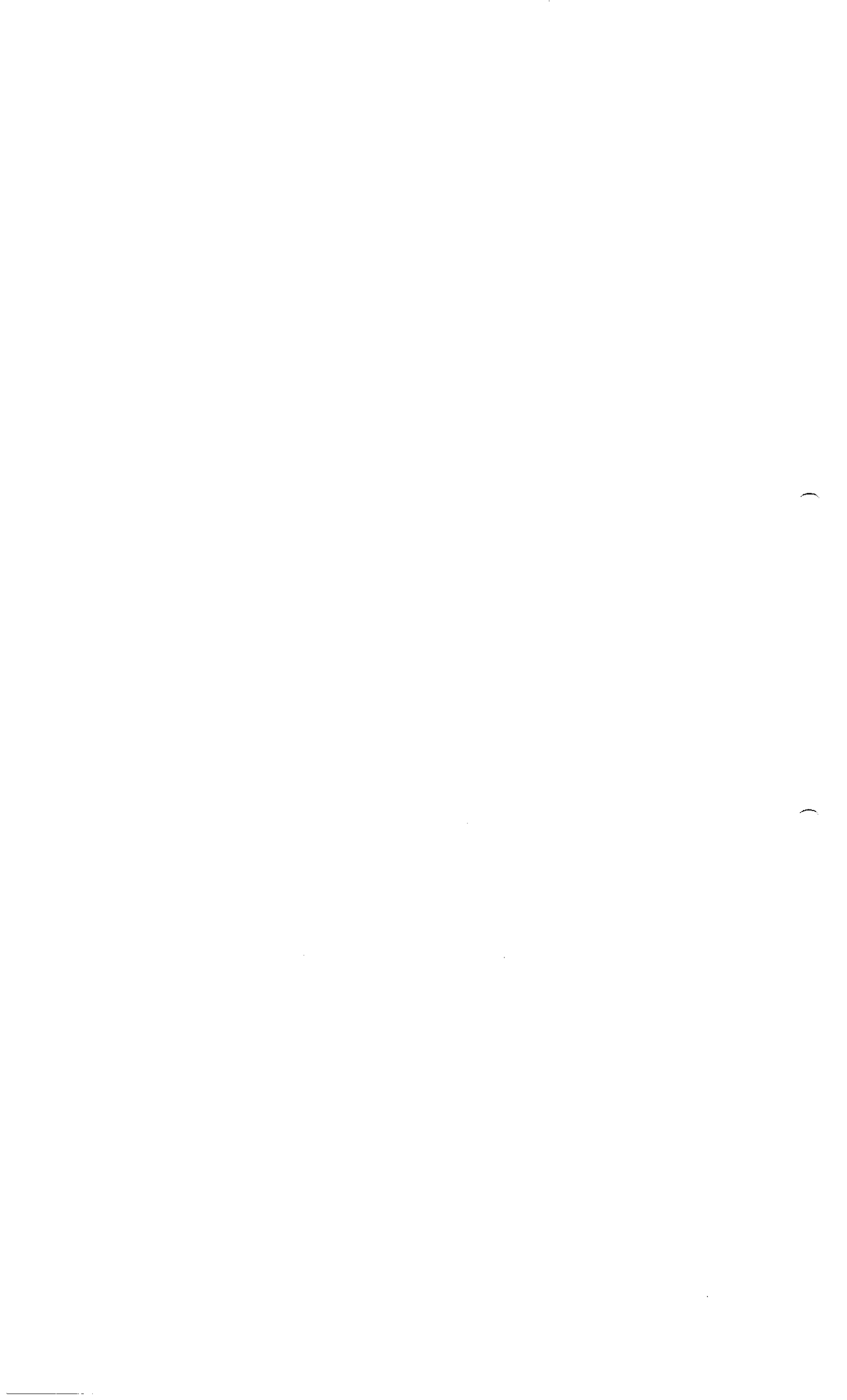
Afectan a todas las operaciones relacionadas con la producción, desde la recepción hasta el envío.

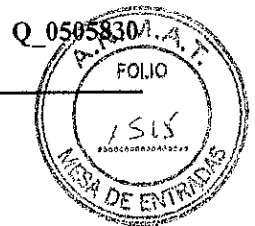
La realización de las autoinspecciones es responsabilidad de la entidad Garantía de Calidad de Sistemas del Departamento de Operaciones de Calidad de la Planta (SQO).

Esta se encarga de preparar y garantizar el cumplimiento de la planificación de las autoinspecciones, coordina el equipo de auditores y centraliza la documentación y la información sobre las autoinspecciones.

El jefe del departamento inspeccionado es responsable de proponer los planes de acción necesarios para corregir las observaciones incluidas en el informe de autoinspección, así como de aplicar las acciones correctivas.

El seguimiento de las acciones correctivas lo realizan conjuntamente la entidad de Garantía de Calidad de Sistemas y el jefe del departamento inspeccionado.





ANEXOS

Los anexos se presentan en documentos independientes entre sí que a su vez se encuentran vinculados.

Anexo	Título	N.º de documento interno
Anexo 1	Copia de la autorización válida del fabricante	Q_0503117
Anexo 2	Lista de las formas de dosificación elaboradas con la denominación común internacional (DCI) o el nombre común (según disponibilidad) de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) utilizados	
Anexo 3	Copia del certificado de conformidad con las BPM en vigor	Q_0503214
Anexo 4	Lista de fabricantes y laboratorios subcontratados con las direcciones, información de contacto y diagramas de flujo de las cadenas de suministro de las actividades tercerizadas	Q_0503142
Anexo 5	Organigrama	Q_0503145
Anexo 6	Diseños de las zonas de producción que incluyen el flujo de materiales y personal, y los esquemas de los procesos de elaboración de cada tipo de producto (forma de dosificación) <i>6.1 Diseño simple de las áreas de fabricación</i> <i>6.2 Diseño de las zonas de producción que incluyen el flujo de materiales y personal, y diagramas de flujo general de los procesos de elaboración de cada tipo de producto (forma de dosificación)</i> <i>6.3 Diseño de depósitos y áreas de almacenamiento</i>	Q_0503114
Anexo 7	Diseños esquemáticos de los sistemas de producción y distribución de agua	Q_0503745
Anexo 8	Lista de los principales equipos de los laboratorios y de las zonas de producción	Q_0504165





SANOPI PASTEUR

Marcy	Spécification	Numéro du document Q_0503117
Ancien Numéro N/A		Numéro de version 5.0
Etat d'un Etablissement Pharmaceutique Fabricant/Importateur – SITE MASTER FILE – Annexe 1&2/Appendix 1&2 – Val de Reuil – 2015		

Département	Affaires Pharmaceutiques
Service	Affaires Pharmaceutiques
Sous-nature	Etat des lieux

	Nom de l'approbateur	Date (Heure universelle)	Raison de la signature
Approbation	COUVREUR Stephane Dir. Aff. Pharmaceutique (sanofi pasteur)	15 Mar 2016 07:18:09	I am approving this document
Approbation	CALINE Henri Responsable AQP (sanofi pasteur)	16 Mar 2016 16:08:06	I am approving this document

Impression non contrôlée

Date d'Application : 31-Mar-2016

Page 1

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

Catégorie : 1

Numéro : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable






Objet de la révision	
Paragraphe	Modifications (préciser la raison si nécessaire)
	Mise à jour exercice 2015

Impression non contrôlée

Information Confidentielle
Page 2 de 17


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

Catégorie : 1

Numéro : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable

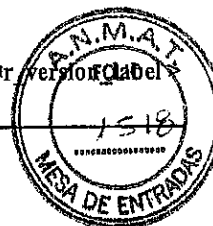


Table des Matières

Liste des Tables.....	4
1 ANNEXE 1 / APPENDIX 1	5
2 ANNEXE 2 / APPENDIX 2	14
2.1 Liste des formes pharmaceutiques fabriquées <i>List of dosage forms manufactured</i>	15
2.1.1 Produits stériles <i>Sterile products</i>	15
2.1.3 Produits biologiques <i>Biological medicinal products</i>	15
2.1.6 Contrôle de la qualité <i>Quality control testing</i>	15
2.2 Importation de médicaments <i>Importation of medicinal products</i>	16
2.2.1 Contrôle de la qualité des médicaments importés <i>Quality control testing of imported medicinal products</i>	16
2.2.2 Certification de lots de médicaments importés <i>Batch certification of imported medicinal products</i>	16
2.2.3 Autres activités d'importation (toute activité d'importation non-prévue ci-dessus) <i>Other importation activities (any other importation activity that is not covered above)</i>	16
2.3 Dénomination commune Internationale (DCI) des principes actifs à usage pharmaceutique (API). <i>INN names or common name (as available) of active pharmaceutical ingredients</i>	17

Impression non contrôlée

Information Confidentielle
Page 3 de 17

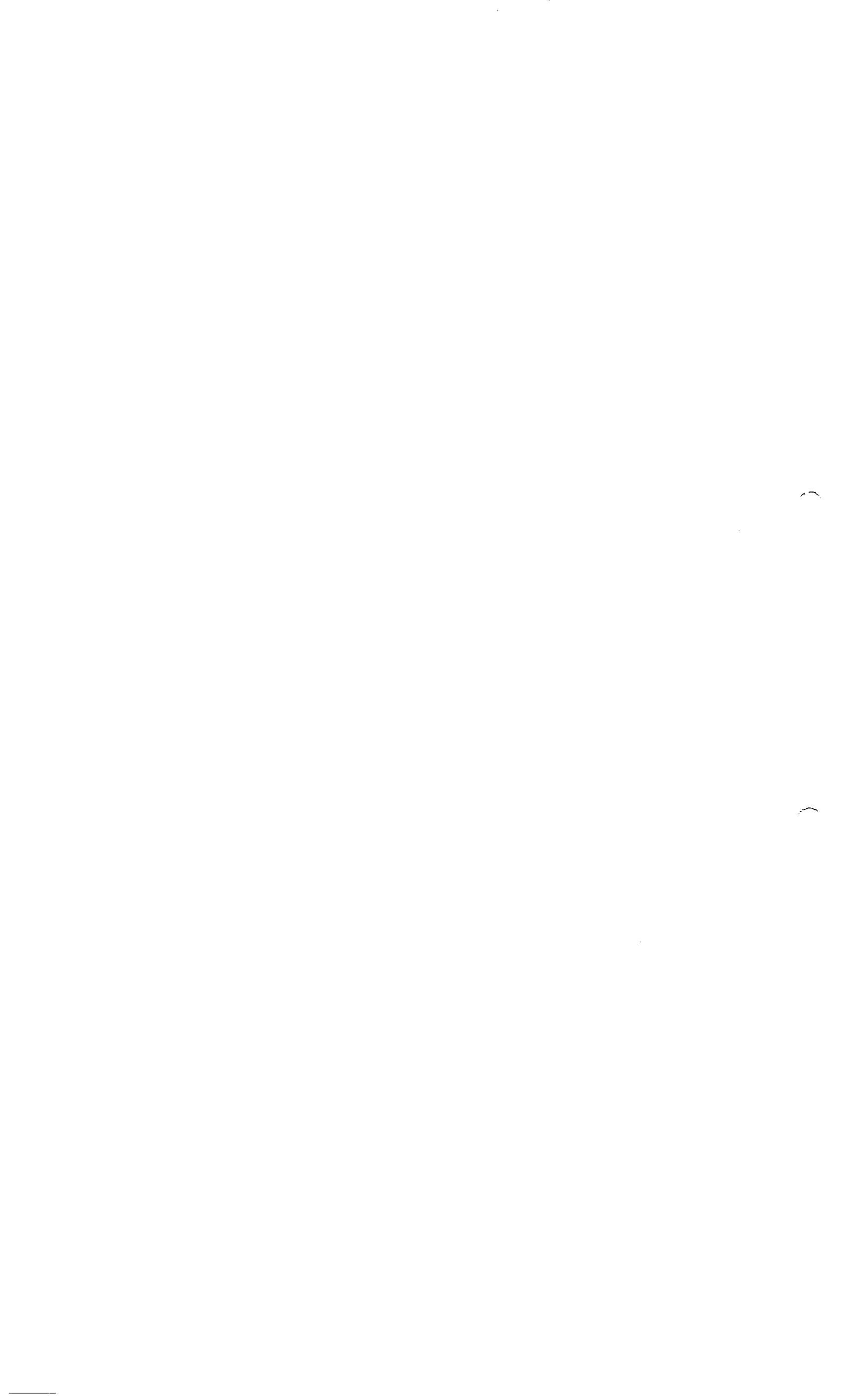
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

Catégorie : 1

Numéro : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable





Liste des Tables

Table 1: Principes Actifs (*active pharmaceutical ingredients*) 17


Impression non contrôlée

Information confidentielle
Page 4 de 17

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

Catégorie : 1


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.
Número : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable





1 ANNEXE 1 / APPENDIX 1

**COPIE DE L'AUTORISATION D'OUVERTURE
D'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE EN VIGUEUR**

COPY OF VALID MANUFACTURER AUTHORISATION

Impression non contrôlée

Information confidentielle
Page 5 de 17

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Numéro : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

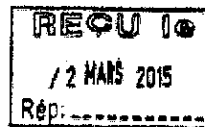
Catégorie : 1



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'inspection
Pôle Inspection des Produits Pharmaceutiques
et Lutte contre les Fraudes
Dossier suivi par Joëlle Haejchouel
Tél. : +33 (0)1 55 87 39 83
Fax. : +33 (0)1 55 87 39 72
N/Réf. : A 4145 - JHJ/lt

Monsieur Philippe JUVIN
Pharmacien responsable
Société « SANOFI PASTEUR »
1541 avenue Marcel Merieux
69280 MARCY L'ÉTOILE



Saint-Denis, le 24 FEV, 2015

Monsieur,

Je vous prie de trouver, ci-joint, l'original de la décision n° MM 18145 portant mise à jour de l'autorisation d'ouverture de votre établissement implanté à Val-de-Reuil (Eure), Parc Industriel d'Incarville. Cette décision remplace la décision n° MM 12/24 du 08 février 2012 qu'elle abroge.

J'appelle votre attention sur le fait que l'ANSM ne délivre pas de duplicata ou de copie certifiée de ce document. Je vous invite en conséquence à vous rapprocher, en cas de besoin, des services administratifs locaux compétents.

Enfin, je vous informe que les informations relatives aux autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques et aux certificats de conformité aux bonnes pratiques délivrés par l'ANSM sont librement consultables dans la banque de données communautaire EudraGMP (à partir du lien suivant : <http://eudragmp.ema.europa.eu/>).

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur adjoint de la
Direction de l'inspection
Jacques MORENAS

P.J. : 1

Code : Q12P_DOC_016_v03

143147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33(0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Information confidentielle
Page 6 de 17

HOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Numéro : Q_0503117
Version : 5.0
Statut : Applicable

Par : NISHEVCI Vlora

Le : 19 oct. 2016 09:38:02

Catégorie : 1

Impression non contrôlée

