



8.1.2	Descripción del sistema utilizado para verificar que cada cliente/receptor está legalmente capacitado para recibir los productos medicinales del fabricante.....	37
8.1.3	Breve descripción del sistema para asegurar las condiciones medioambientales apropiadas durante el tránsito, p. ej control/monitoreo de temperatura	38
8.1.4	Acuerdos para la distribución del producto y métodos mediante los cuales se mantiene la trazabilidad del producto	38
8.1.5	Medidas aplicadas para impedir que los productos del fabricante lleguen a una cadena de suministro ilegal.....	38
8.2	RECLAMACIONES, DEFECTOS Y RETIROS DEL PRODUCTO	38
8.2.1	Reclamaciones.....	38
8.2.2	Defectos y retiros del producto.....	39
9	AUTOINSPECCIONES	40


ANEXOS41





LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Inspecciones de BPM de la planta	10
Tabla 2 Acreditación de la planta	14
Tabla 3 Número de empleados	23
Tabla 5 Sistemas críticos de las BPM	28
Tabla 6 Archivo fuera de la planta	31
Tabla 7 Destino.....	37


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





ÍNDICE

Formulario "C": PLANTA FARMACÉUTICA DE FABRICACIÓN O IMPORTACIÓN / ARCHIVO MAESTRO DE LA PLANTA

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL FABRICANTE/IMPORTADOR
2. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DEL FABRICANTE
3. PERSONAL
4. INSTALACIONES Y EQUIPOS
5. DOCUMENTACIÓN
6. PRODUCCIÓN
7. CONTROL DE CALIDAD (CC)
8. DISTRIBUCIÓN, DENUNCIAS, DEFECTOS DEL PRODUCTO Y RETIROS
9. AUTOINSPECCIONES

Anexo 1 Copia de la autorización de elaboración válida

Anexo 2 Lista de formas farmacéuticas elaboradas incluidos los nombres DCI o el nombre común (según estén disponibles) de principios activos farmacéuticos (API) utilizados.

Anexo 3 Copia del certificado de BPM válido

Anexo 4 Lista de los fabricantes y laboratorios subcontratados incluidas las direcciones y la información de contacto, y diagramas de flujo de las cadenas de suministro para estas actividades externalizadas

Anexo 5 Organigramas

Anexo 6 Esquemas de las zonas de producción incluidos los flujos de material y personal, los diagramas de flujo generales de los procesos de elaboración de cada tipo del producto (forma farmacéutica)

Anexo 7 Esquemas de los circuitos de distribución del agua

Anexo 8 Lista del equipo principal de producción y de laboratorio

1 INFORMACIÓN GENERAL DEL FABRICANTE

1.1 INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL FABRICANTE

1.1.1 Nombre y dirección oficial del fabricante

Nombre de la planta	Sanofi Winthrop Industrie
Dirección postal	20, Avenue Raymon Aron 92160 ANTONY Cedex

Propiedad del grupo Sanofi, estrictamente confidencial

ROXANA MONTEMILONE Página 7
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





1.1.2 Nombres y direcciones de la planta, de los edificios y de las unidades de producción situadas en la planta

Nombre de la planta	Sanofi Winthrop Industrie
Dirección postal	1051, Boulevard Industriel 76580 Le Trait Francia

1.1.3 Información de contacto del fabricante incluido el teléfono de atención durante las 24 horas del personal de contacto en el caso de defectos del producto o retiros

Estándar de fábrica:

Teléfono: 02 35 05 65 00 (24h/24h).
Fax : 02 35 05 65 01

Farmacéutico delegado:

Laurent Le Bott
Teléfono: 02 35 05 65 99 o 07 89 02 27 00
Laurent.LeBott@sanofi.com





1.1.4 Número de identificación de la planta

Número de identificación de la planta:

Coordenadas en el sistema Lambert II étendu

X: 0,79213

Y: 49,4825

Número DUNS: 297730488

1.2 ACTIVIDADES DE ELABORACIÓN FARMACÉUTICAS AUTORIZADAS DE LA PLANTA

1.2.1 Copia de la autorización válida de elaboración emitida por la autoridad competente correspondiente

Consulte el anexo 1.

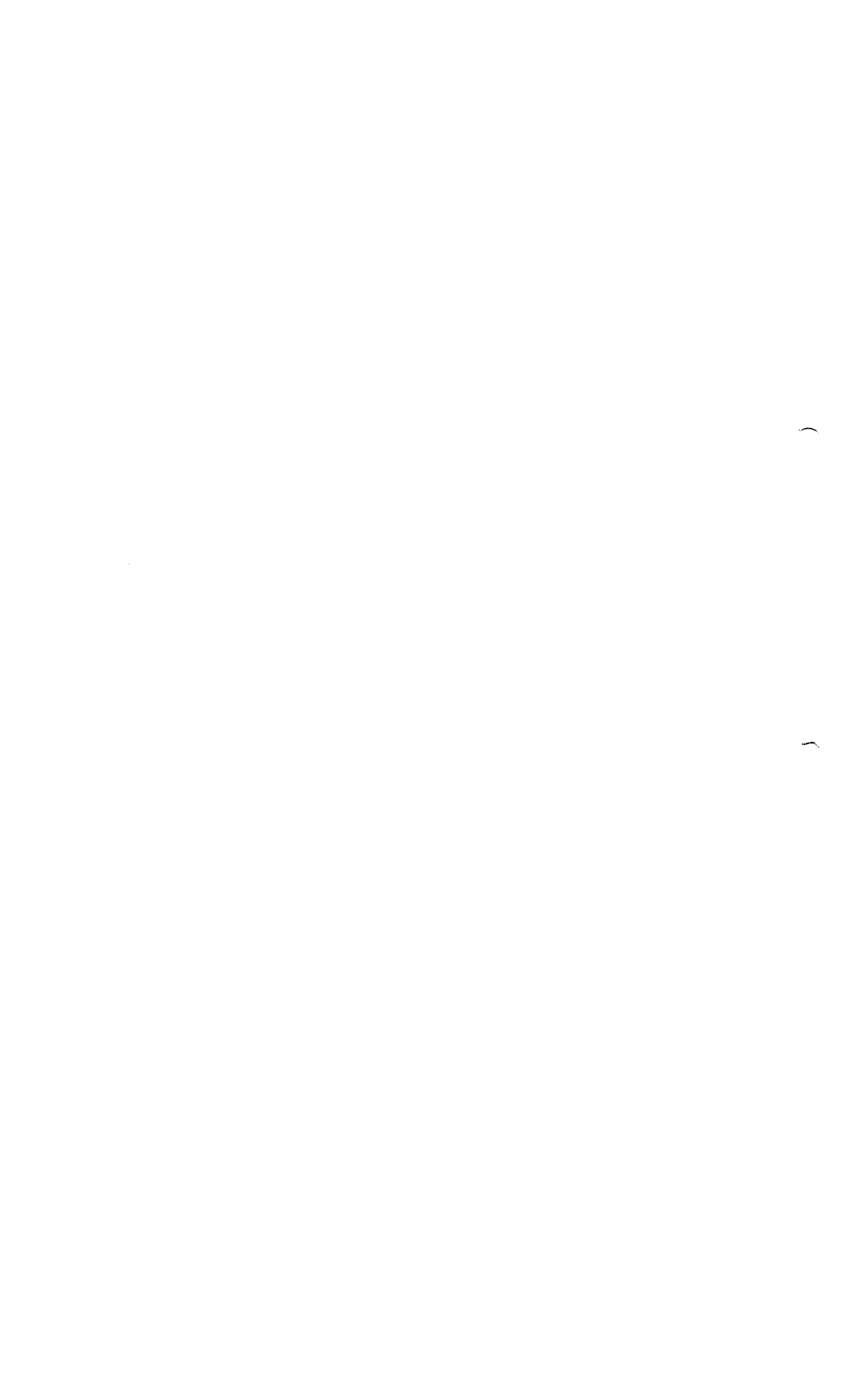
1.2.2 Breve descripción de la elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades según lo autorizan las autoridades competentes correspondientes incluyendo autoridades en el extranjero con las formas farmacéuticas/las actividades con licencia, respectivamente, para los casos en los que no existe autorización de elaboración

No se aplica.

1.2.3 Tipo de productos elaborados actualmente en la planta (la lista se presenta en el Anexo 2) para los productos no incluidos en el anexo 1 o en la base de datos de EudraGMP

No se aplica.

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



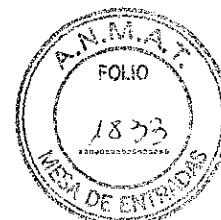


Tabla 1 Inspecciones de BPM de la planta

Nombre de la autoridad competente	País de la autoridad competente	Fecha de la inspección
KFDA	Corea	Del 03 al 04 de junio de 2010
FDA (CDER)	Estados Unidos	del 22 al 30 de noviembre de 2010.
FDA (CBER)	Estados Unidos	del 09 al 15 de febrero de 2011.
PMDA	Japón	del 19 al 20 de abril de 2011.
ANSM	Francia	del 11 al 14 de septiembre de 2012
FDA (CDER)	Estados Unidos	del 20 al 28 de septiembre de 2012
FDA (CBER)	Estados Unidos	13 al 20 de enero de 2014
FDA (CDER)	Estados Unidos	del 20 al 28 de marzo de 2014
COFEPRIS	México	del 08 al 12 de septiembre de 2014
ANSM	Francia	del 03 al 07 de noviembre de 2014.

Se incluye una copia del certificado actual de BPM en el Apéndice 3.

1.3 CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD DE ELABORACIÓN REALIZADA EN LA PLANTA

No se aplica.





2 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL FABRICANTE

2.1 EL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL FABRICANTE

2.1.1 Breve descripción de los sistemas de gestión de calidad gestionados por la empresa y referencia a las normas utilizadas

El fabricante emplea un sistema de garantía de calidad que incluye actividades diseñadas para asegurar que se conoce y se controla de manera eficaz la calidad, la seguridad, la pureza y la eficacia del producto. El sistema incluye una evaluación continua de la idoneidad y la eficacia del programa general de calidad, con las medidas correctivas y preventivas iniciadas según sea necesario.

- El Departamento Global de Calidad define la política de calidad, coordina su aplicación en el grupo y garantiza el cumplimiento de los requisitos regulatorios y de la empresa:
 - Definir y mantener una política única de calidad para el grupo Sanofi en función de las reglamentaciones y los principios de la ICH
 - Desarrollar y mantener un sistema integrado para identificar, analizar y atenuar los riesgos relacionados con la calidad y el cumplimiento
 - Auditar las plantas y a los subcontratistas para que cumplan con la política de calidad de Sanofi y la reglamentación aplicable
 - Verificar que la calidad, la seguridad y la trazabilidad de todos los productos de Sanofi se mantienen en sus flujos físicos para garantizar la seguridad del paciente
 - Definir los indicadores de rendimiento de calidad para medir la calidad y el cumplimiento de manera rutinaria.
- La organización del Departamento de Calidad de la planta incluye Garantía de Calidad, Control de Calidad (vea el apartado 7), Validación/Calibración, Garantía de Esterilidad y Cumplimiento Regulatorio, y es independiente de la producción.

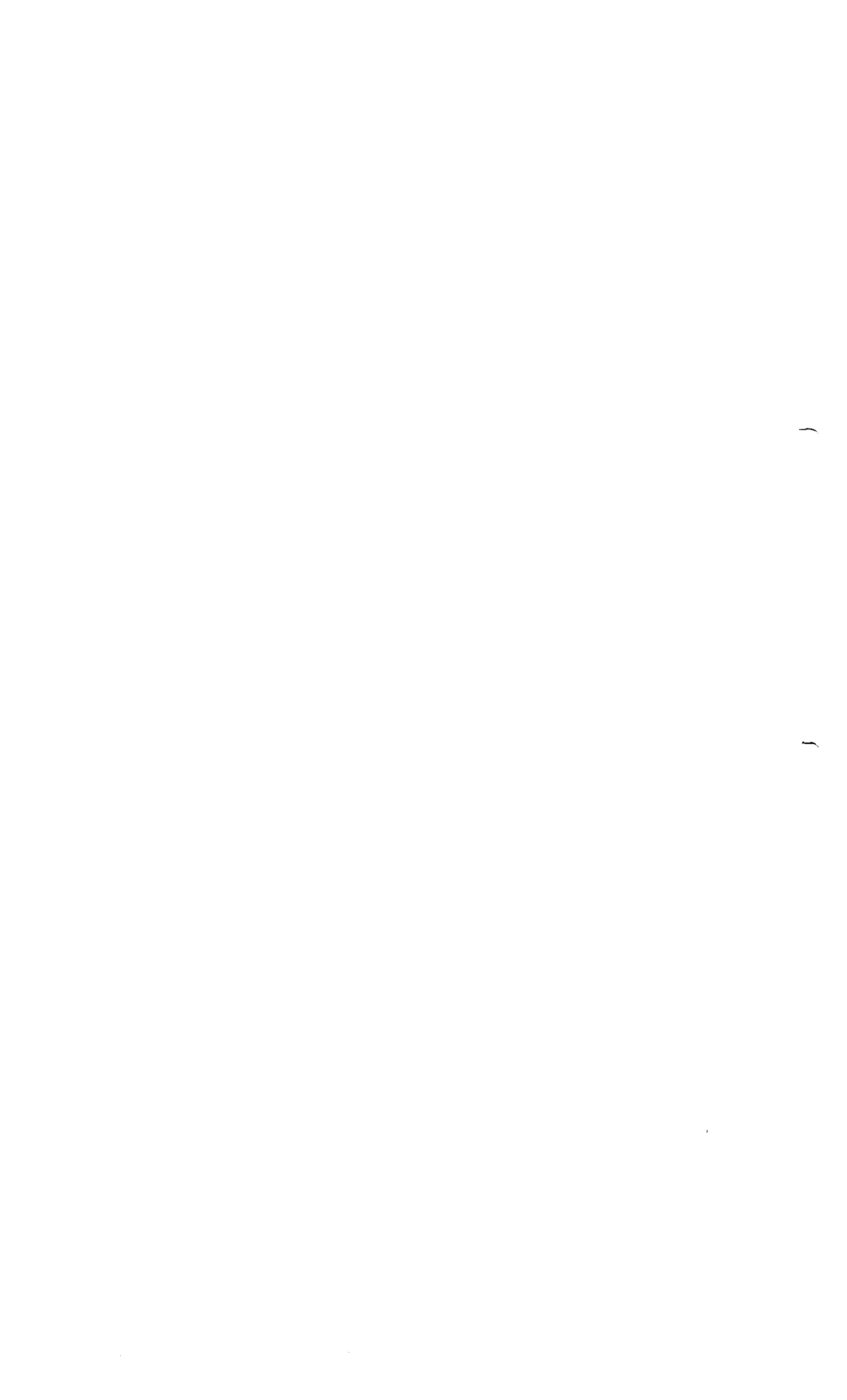
La función del Departamento de Calidad es monitorear la eficacia del sistema de calidad de la empresa.

Esto se logra mediante un programa de pruebas, validación, monitoreo, auditoría en las instalaciones de la planta y del proveedor, sistemas y procedimientos, que pueden tener una incidencia en la calidad del producto.



El programa de garantía de calidad se basa en utilizar de manera adecuada equipos y procesos validados respaldados por personal capacitado, procedimientos operativos estándar, especificaciones aprobadas y registros de lote.

- El Departamento de Garantía de Calidad es, en especial, responsable de:
 - Establecer un programa anual de calidad que concuerde con la guía global de calidad
 - Administrar y mejorar de forma continua los sistemas de calidad, incluyendo la implementación de las directivas globales de calidad, las normas de calidad operativa y la información de los indicadores de rendimiento de calidad
 - Gestionar la documentación de calidad, incluida la aprobación de los procedimientos que podrían afectar GxP u otras actividades reguladas.
 - Gestionar las auditorías y las inspecciones, incluyendo las autoinspecciones
 - Gestionar la calidad de los subcontratistas (excepto proveedores)
 - Gestionar la capacitación sobre BPM
 - Gestionar las reclamaciones
 - Asegurar la calidad del producto (incluyendo la liberación de lotes para productos terminados e intermedios)
 - Revisar la calidad del producto en los productos terminados
 - Estudiar y aprobar los cambios
 - Gestionar las preocupaciones relativas a la calidad del producto
 - Organizar la revisión anual de calidad de la planta con los representantes de del Dept. de Calidad Global
- El Dept. de Cumplimiento Regulatorio es especialmente responsable de:
 - Los cambios en el archivo maestro de la planta y en la autorización de elaboración
 - Los aspectos regulatorios de solicitud de control de cambios
 - La preparación y envío de documentos y archivos regulatorios
- El Departamento de Calibración/Validación es especialmente responsable de:
 - Calibrar los equipos de producción y de laboratorio y verificar la clasificación de la las salas





- Asegurar que los procesos de producción, las instalaciones, los aparatos, los sistemas de información y los métodos de prueba están cualificados o validados, y si procede, se vuelven a validar con regularidad de acuerdo con las BPM.
- El Departamento de Garantía de Esterilidad es especialmente responsable de:
 - La mejora de las buenas prácticas asépticas en los ambientes controlados
 - La mejora de las buenas prácticas de limpieza y desinfección
 - La mejora del sistema de análisis de la tendencia ambiental y las CAPA
 - La participación activa en la identificación de la causa raíz en la investigación microbiana para definir las CAPA adecuadas
 - Definir y seguir un plan de mejora de la garantía de la esterilidad en la planta a fin de reducir el índice de recuperación de contaminación en todas las áreas clasificadas.

Normas utilizadas:

- [ICH Q10] – Pharmaceutical Quality System [Sistema de Calidad Farmacéutica]
- [EU GMP] – Good Manufacturing Practices of medicinal products for human use – Eudralex Volume 4 [Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Medicamentos para Uso Humano, volumen 4 de Eudralex]
- [BPF France] – Bonnes Pratiques de Fabrication – Bulletin officiel No 2011/8 bis du Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé [Buenas Prácticas de Fabricación, Boletín Oficial n.º 2011/8 bis del Ministerio de Trabajo, Empleo y Salud]
- [US GMP] – Code of Federal Regulations Food and Drug Administration Title 21 - part 211 - Current Good Manufacturing for Finished Pharmaceuticals [Código de Reglamentaciones Federales de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) , Título 21, parte 211, Buenas Prácticas de Manufactura Actuales para Productos Farmacéuticos Terminados]
- [US Medical Devices] – Code of Federal Regulations Food and Drug Administration Title 21 -part 820- Quality Systems Regulation [Dispositivos Médicos EE.UU. Código de Reglamentaciones Federales de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) título 21, parte 820, Regulación de Sistemas de Calidad].



2.1.2 Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad incluidas las de la dirección general

La dirección general tiene como responsabilidad última garantizar que se han implantado sistemas de calidad eficaces para alcanzar los objetivos de calidad y que las funciones y las responsabilidades se definen, se comunican y se aplican en la empresa.

La dirección general es responsable de asegurar que:

- Las revisiones del sistema de calidad se llevan a cabo en la planta
- Los recursos adecuados (humanos y financieros, así como los materiales, las instalaciones y el equipo) están disponibles para implementar y mantener los sistemas de calidad, y garantizar su mejora continua de acuerdo con los requisitos de calidad global.

El Dept. de Gestión de Calidad tiene la responsabilidad de asegurar que se han implementado los sistemas y los procedimientos de calidad para cumplir con los requisitos de calidad global.

La vigilancia del sistema de calidad de los proveedores y de los subcontratistas queda bajo la responsabilidad del Dept. de Gestión de Calidad de la planta.

2.1.3 Información de las actividades para las que la planta está acreditada y certificada

Tabla 2 Acreditación de la planta

Nombre de los organismos acreditadores	Fecha de acreditación	Contenido de la acreditación
CDER - FDA (EE.UU.)	17/10/2014	Lovenox
CBER - FDA (EE.UU.)	15/07/2014	Vacunas antigripales
ANVISA (Brasil)	08/07/2012	Vacunas antigripales
PMDA (Japón)	26/05/2013	Productos biológicos
	26/05/2013	Productos estériles
	26/05/2013	Productos no estériles
	29/04/2013	Dispositivos médicos no estériles

2.2 PROCEDIMIENTO DE LIBERACIÓN DE PRODUCTOS TERMINADOS





2.2.1 Descripción detallada de los requisitos de cualificación (formación y experiencia profesional) de las personas autorizadas/cualificadas responsables de la certificación de lotes y los procedimientos de liberación

La persona cualificada designada debe tener la experiencia, capacidades y cualificación adecuadas según los requisitos regulatorios locales, incluidos:

- Cualquier diploma, certificado u otras pruebas de cualificaciones formales concedidas al terminar un curso de por lo menos 5 años en un campo científico
- Experiencia práctica en garantía de calidad y control de calidad.

La persona cualificada debe actualizar sus propios conocimientos y experiencia, teniendo en cuenta los avances y los cambios técnicos y científicos en la gestión de la calidad relevantes para los productos que se deben certificar.

2.2.2 Descripción general del proceso de certificación y liberación de lotes

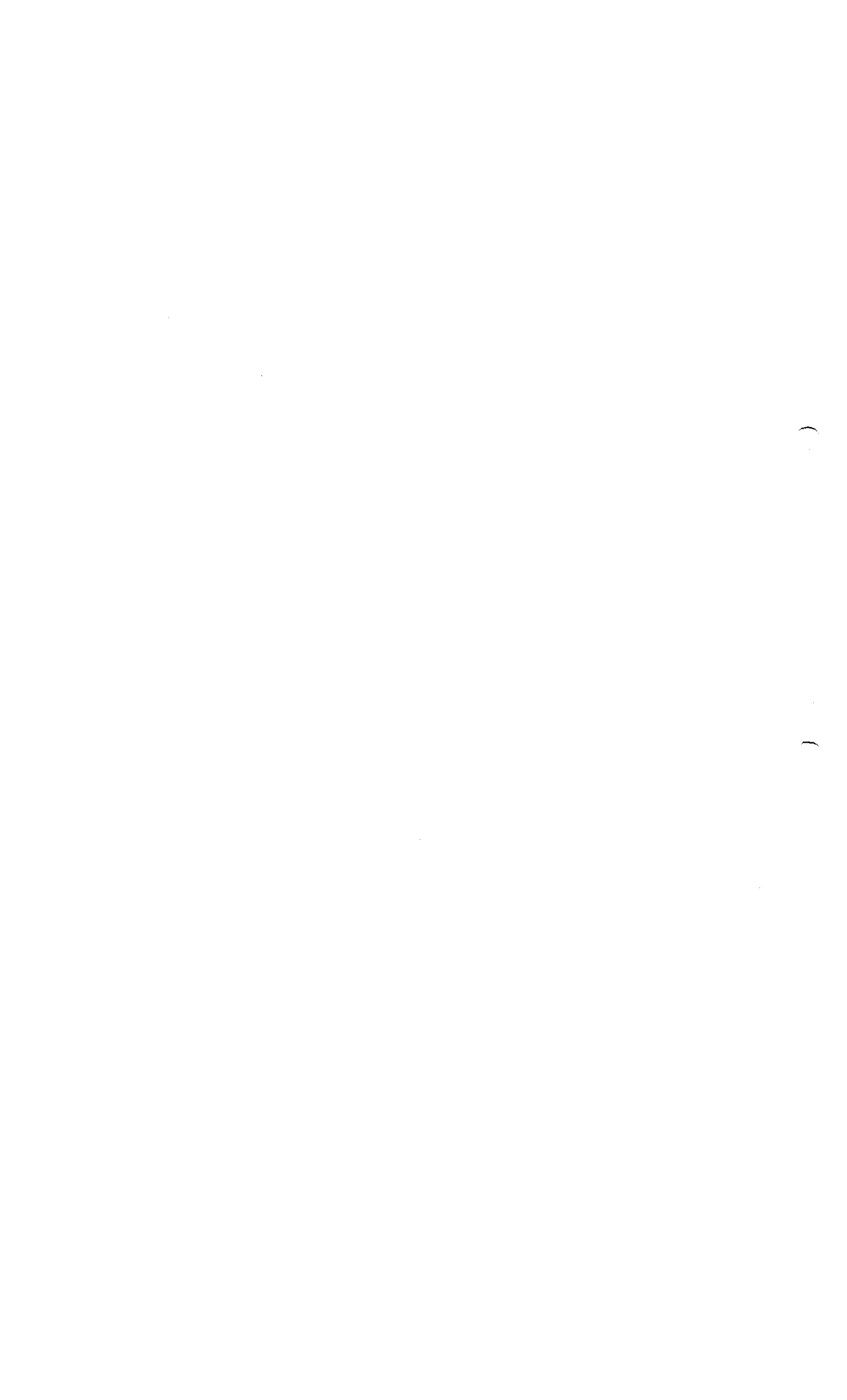
Antes de la liberar o rechazar de un producto, se realiza una revisión documentada para determinar si:

- El producto se elaboró conforme a los registros maestros de elaboración y acondicionamiento aprobados y a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) aplicables.
- El producto y sus materiales asociados cumplen con todas las especificaciones aplicables y cualquier otro criterio relevante

El revisor debe evaluar los siguientes elementos en formato electrónico o en papel como se define en los procedimientos de la planta, incluidas entre otras:

- condiciones de elaboración y medioambientales relevantes, resultados de las pruebas durante el proceso,
- cumplimiento de los compromisos relacionados con las especificaciones del producto y con el dossier regulatorio del país
- llenado de todos los registros de producción y control de lotes (que incluyen los registros de acondicionamiento del lote por definición)
- cualquier limitación en la liberación causada por un control de cambio o estado de validación
- investigaciones de fallas, incumplimientos, valores fuera de las especificaciones, valores fuera de las tendencias o desviaciones
- Conciliación y rendimientos.

Como resultado de la revisión, la persona responsable de la disposición de los lotes decide sobre la aceptabilidad del lote para su uso planificado y certifica mediante la firma y fecha la decisión de liberar o de rechazar el lote.





La decisión de liberar o de rechazar un lote se documenta en el registro de lotes.

2.2.3 Funciones de la persona cualificada en cuarentena y liberación de productos terminados y en evaluación del cumplimiento con la autorización de comercialización

Sólo la persona cualificada o la persona delegada nombrada puede decidir certificar los lotes de productos terminados para la liberación o el rechazo.

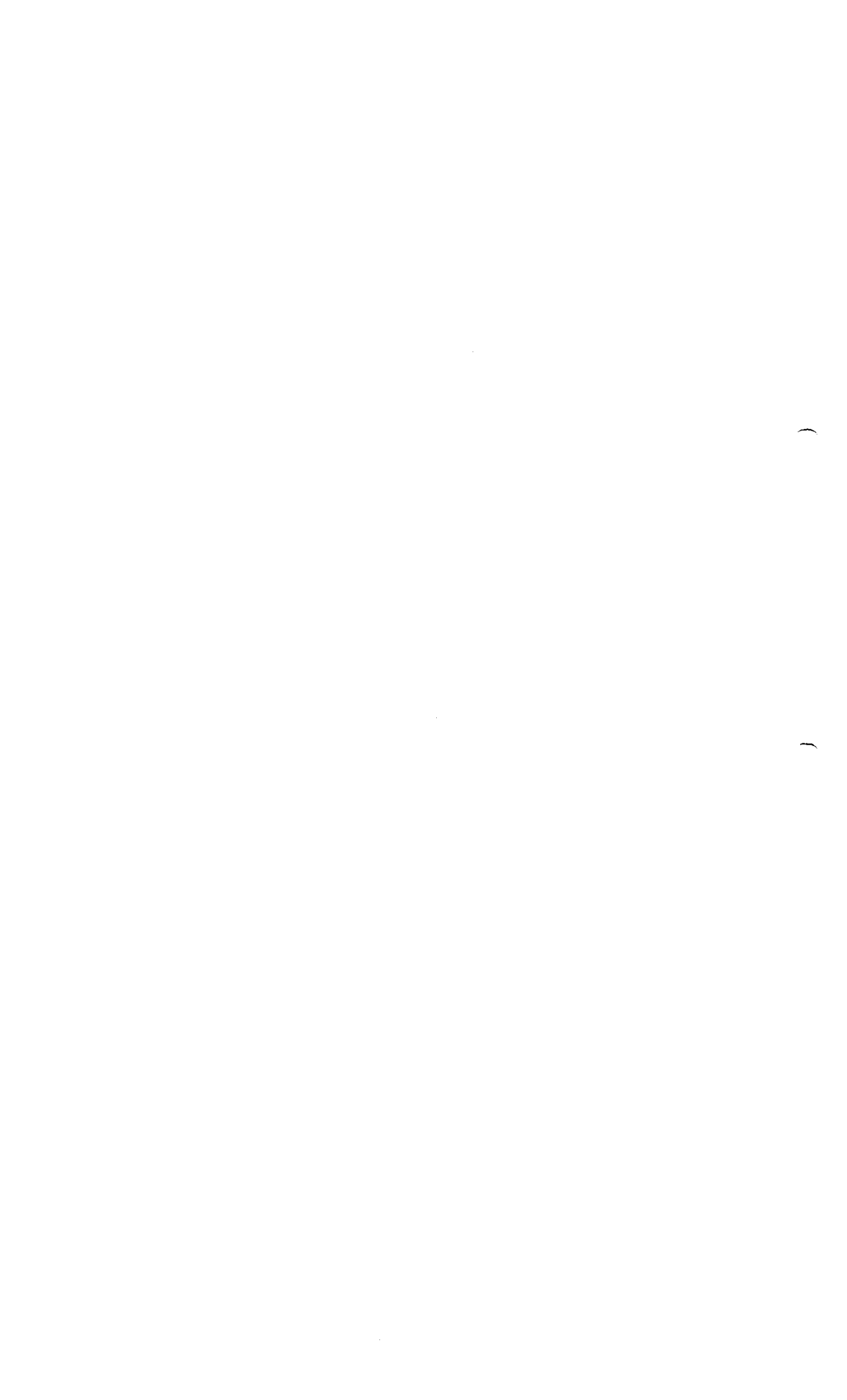
La persona cualificada o la persona delegada es responsable de:

- Asegurarse de que las actividades de elaboración se realizan de conformidad con las buenas prácticas de manufactura, la autorización de comercialización o los requisitos de solicitud de estudio clínico y los requisitos regulatorios aplicables
- Evaluar que cada lote de materia prima se haya liberado de acuerdo con los requisitos regulatorios y los archivos de registro
- Evaluar que cada lote se haya elaborado y verificado de acuerdo con los requisitos regulatorios locales y archivos de registro
- Certificar estos lotes antes de su liberación en el mercado o de su uso en estudios clínicos, si cumplen con los requisitos
- Asegurarse que cualquier producto rechazado de elaboración, de acondicionamiento o de operaciones de etiquetado se identificó claramente y se separó en un sistema de cuarentena para poder disponer de él adecuadamente.
- Asegurarse que los productos en cuarentena se gestionan físicamente (por almacenamiento en zonas separadas) y/o por sistema electrónico (con seguridad equivalente)

2.2.4 Acuerdos entre las personas cualificadas cuando participan varias personas cualificadas

Las responsabilidades de la persona cualificada se pueden delegar pero solamente a las personas que cumplen con los mismos requisitos y mediante un proceso formalizado.

La persona cualificada puede subcontratar algunas de sus actividades a la persona cualificada de otro titular de la autorización de fabricación o a la persona cualificada de un centro de distribución. En este caso, se establece un acuerdo de calidad (que incluye las responsabilidades de cada persona cualificada).





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

No se aplica.

2.3 GESTIÓN DE LOS PROVEEDORES Y LOS SUBCONTRATISTAS

Breve resumen del establecimiento/conocimiento de la cadena de suministro y del programa de auditoría externa

Se pone en marcha un sistema para identificar y rastrear productos en cualquier etapa de su ciclo de vida, desde la etapa de materiales iniciales hasta la del usuario final y a la inversa.

Los materiales se adquieren, sobre la base de las especificaciones predefinidas y aprobadas, a proveedores aprobados. Se garantiza una trazabilidad completa de los materiales del fabricante actual (p. ej. no limitado a intermediarios diferentes del fabricante).

Cualquier cambio en el origen de los materiales se maneja mediante un control de cambios.

El material entregado corresponde a la información de identificación enumerada en la orden de compra.

- Programa de auditoría externa

La planta define de forma anual un programa de auditoría de terceros. Este programa de auditoría se construye tomando en cuenta las frecuencias básicas de auditoría definidas mediante un enfoque basado en una evaluación del riesgo para cada pareja material-proveedor, subcontratista-producto o subcontratista-servicio.

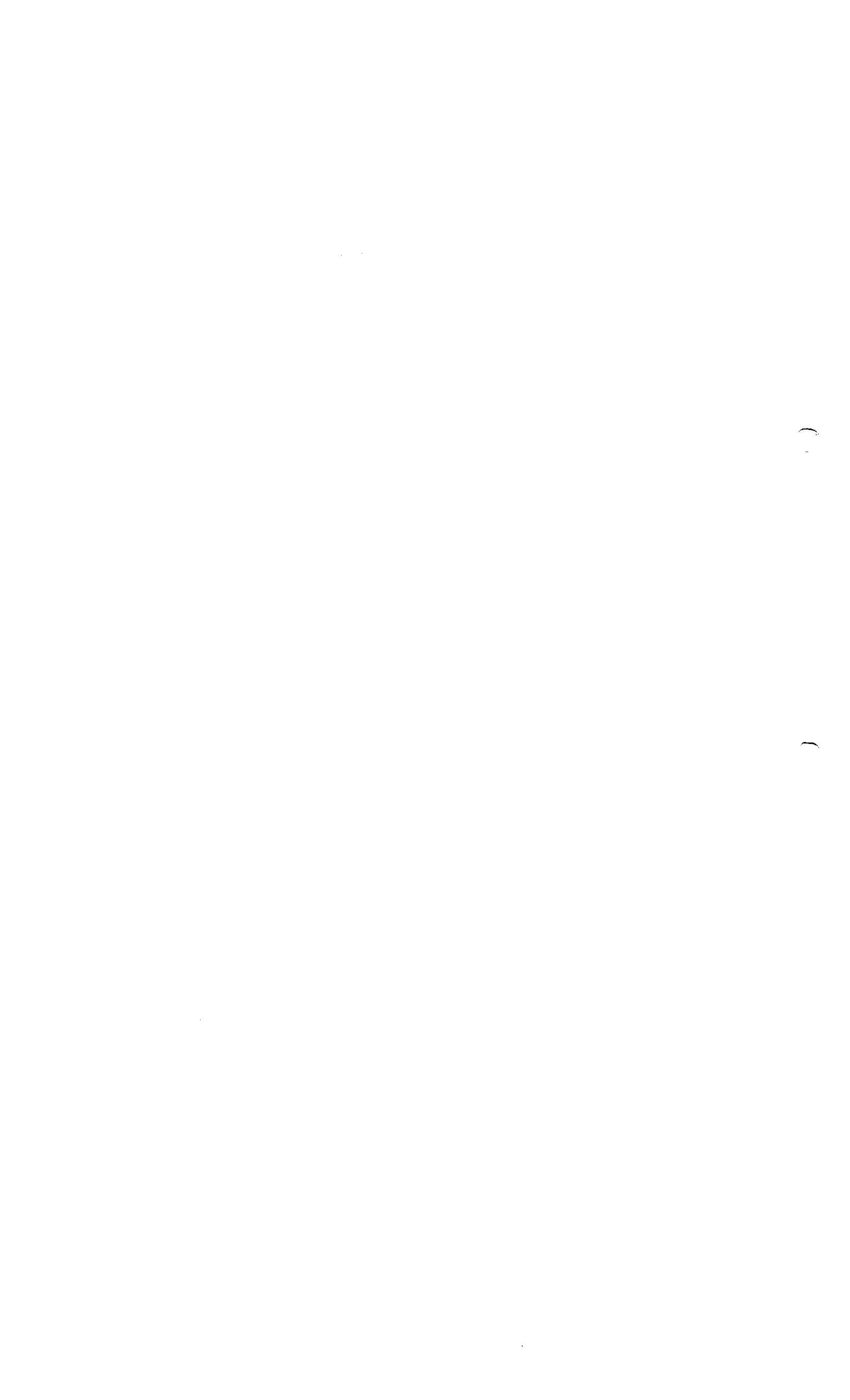
El Dept. de Coordinación Global de Auditoría de Calidad consolida y coordina los programas de auditoría de todas las entidades subcontratistas de elaboración para evitar redundancias, comprueba la disponibilidad del auditor local cuando es necesario y propone un programa de auditoría a todos los auditores cualificados de Sanofi Pasteur.

- Proceso de auditoría

Para cada auditoría, se designa a un auditor líder.

Los informes de auditoría se archivan de tal manera que son accesibles a las entidades cuando los necesiten.

2.3.1 Breve descripción del sistema de cualificación de subcontratistas, fabricantes de principios activos farmacéuticos (API) y otros proveedores de materiales importantes





- Subcontratistas

La elaboración y el análisis subcontratados deben estar bien definidos, acordados y controlados para asegurar la calidad del producto.

La selección de un subcontratista se basa en su capacidad para realizar las actividades especificadas y en su competitividad en términos de calidad, capacidad técnica y de prestación de servicios.

Antes de contratar una actividad de BPM, se realiza un proceso de evaluación para verificar la adhesión de los subcontratistas a los requisitos de Sanofi. El proceso de evaluación se basa en lo siguiente, pero no se limita a ello: criterios tales como una auditoría o una visita de calidad (incluida la evaluación de los criterios regulatorios, de sistemas de calidad, de proceso y de servicio), conocimiento o experiencia previa con el subcontratista y una evaluación de rendimiento.

- Proveedores

Se seleccionará a los proveedores después de la convocatoria de licitación del centro de compras.

El proceso de aprobación de un proveedor lo realizan equipos multidisciplinares que tienen la responsabilidad continua de evaluar los requisitos técnicos, comerciales, de higiene, de seguridad y de medio ambiente, de calidad y de cumplimiento, según corresponda.

La aprobación se basa en criterios como el conocimiento o experiencia previa, prueba de muestra, los resultados de los estudios de producción, las auditorías y la evaluación de rendimiento, incluyendo las condiciones de recepción de los suministros, entre otros.

Pueden estar cubiertos por un acuerdo por escrito entre la parte contratante y la parte contratada que defina las tareas y responsabilidades.

2.3.2 Medidas tomadas para asegurarse de que los productos elaborados cumplen con las directrices relativas a la EET (transmisión de encefalopatía espongiforme animal)

Todos los materiales que se utilizaron en la elaboración del producto se evalúan para detectar si hay riesgo de encefalopatía espongiforme transmisible (EET), a menos que sean exclusivamente de origen no animal ni humano.

Las especies animales que presenten riesgo de EET se evitan, siempre que sea posible.

Los materiales que presentan un riesgo potencial de EET se proporcionan con toda la documentación pertinente: certificados de origen, declaración de EET y todos los documentos que proporcionen información sobre la calidad y la seguridad de los materiales. Se lleva a cabo una evaluación de los datos de los proveedores cada vez que se identifica un material de origen animal o humano para garantizar el cumplimiento normas de seguridad con respecto a EET.

