



2.3.3 Medidas adoptadas si se sospecha o identifica falsificación/productos falsificados, productos a granel (p. ej tabletas desempaquetadas), los principios activos farmacéuticos o los excipientes

En caso de que se descubra la falsificación de un producto, se identifican medidas en tres niveles a nivel empresarial:

- Medidas de salud pública
 - La filial es la que informa a las autoridades correspondientes.Es posible que se decida un retiro del mercado.
 - De ser necesario, se notifica a los pacientes, médicos, farmacéuticos y clientes por medio de la filial que trabaja con el equipo corporativo de coordinación contra las falsificaciones.
- Medidas de investigación: la Dirección Corporativa de Seguridad Económica, división contra la falsificación, liderará la notificación a las autoridades locales (p. ej policía, aduanas) así como la investigación sobre el origen de la falsificación o de la desviación.
- En ciertos casos se toman medidas legales después de identificar el origen de la falsificación, bajo la responsabilidad del Departamento Jurídico Corporativo.

2.3.4 Uso de asistencia técnica externa científica, analítica o de otro tipo, en relación con la elaboración y el análisis

La planta usa asistencia externa para actividades analíticas específicas cuando el equipo requerido no está disponible en la planta.

2.3.5 Lista de los laboratorios y productores subcontratados incluidas las direcciones, la información de contacto, los diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades de elaboración externalizadas y de control de calidad

Consulte el anexo 4.

2.3.6 Breve panorama de la responsabilidad compartida entre la parte contratada y la parte contratante con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (si no se incluye en la sección 2.2)

Los acuerdos de calidad describen las obligaciones y responsabilidades de la parte contratante y la contratada con respecto a su cooperación en el suministro de materiales, producción, toma de muestras, control, almacenamiento y liberación de materiales y productos.

La parte contratante es responsable de proporcionar a la parte contratada todos los datos, documentos y la información necesarios para garantizar que los materiales o productos se





elaborarán o que la parte contratada realizará una actividad de acuerdo con las especificaciones registradas por las autoridades sanitarias.

La parte contratada ayuda a la parte contratante para que la parte contratante pueda responder a sus necesidades y a la necesidad de informar a las autoridades regulatorias a tiempo y enviar información que la parte contratada posea para que la parte contratante tenga la oportunidad de evaluar el cumplimiento de las guías, directivas y regulaciones oficiales.

Cualquier cambio propuesto por una de las partes que afecte el cumplimiento regulatorio de los productos será revisado y autorizado por la unidad de calidad de la otra parte.

2.4 GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD (GRC)

2.4.1 Breve descripción de las metodologías de GRC utilizadas por el fabricante

La gestión de riesgos de calidad (GRC) se integra en el sistema de calidad de todas las entidades del grupo Sanofi y se aplica a cualquier riesgo relacionado con la calidad y el cumplimiento.

El método de gestión de riesgos de calidad incluye los siguientes pasos:

- **Identificación de riesgos:** identificación de los resultados reales o potenciales de discrepancia o falla procedentes de un uso sistemático de información incluyendo, entre otras, fallas y desviaciones, resultados de las inspecciones Regulatorias de las BPM, auditorías de Sanofi, revisiones de calidad periódicas y análisis de tendencia de datos.
- **Análisis de riesgos:** Evaluación del riesgo asociado con los riesgos identificados. El análisis de riesgos se basa en la investigación (identificación de la causa raíz) o el estudio analítico de un proceso o de un sistema aplicado.
- **Evaluación de riesgo:** comparación del riesgo identificado y analizado contra criterios de riesgo dados, considerando las posibles consecuencias y su gravedad, probabilidad y detectabilidad.
- **Reducción y aceptación del riesgo:** la reducción del riesgo puede incluir medidas tomadas para reducir la probabilidad de daño o aumentar la detectabilidad de defecto a un nivel aceptable. Según sea conveniente, las acciones correctivas y las medidas preventivas (CAPA) se definen y se priorizan tomando en cuenta el nivel de riesgo. La aceptación del riesgo es una decisión formal para aceptar al riesgo residual. El nivel aceptable se decide caso por caso.



- Comunicación del riesgo entre los responsables de tomar las decisiones y otros departamentos involucrados.
- Estudio de riesgo: el resultado del proceso de gestión de riesgos de calidad se revisa para identificar las mejoras posibles con base en nuevos conocimientos y experiencia.

2.4.2 Alcance y objetivo de la GRC

La gestión de riesgos de calidad dentro de Sanofi es un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos relacionados con la calidad de un producto a través del ciclo de vida del producto.

La gestión de los riesgos de calidad debe asegurar que los riesgos para el paciente y el cliente se controlan y se reducen a un nivel aceptable. La estrategia de gestión de riesgos de calidad debe asegurar que existe una formalización del proceso de aceptación basada en el nivel de riesgo evaluado.

La gestión de riesgos deberá seguir siendo práctica y facilitar la mejora continua, el rendimiento del proceso, la calidad y el cumplimiento durante el ciclo de vida.

El Dept. Global de Gestión de Riesgos de Calidad es responsable de:

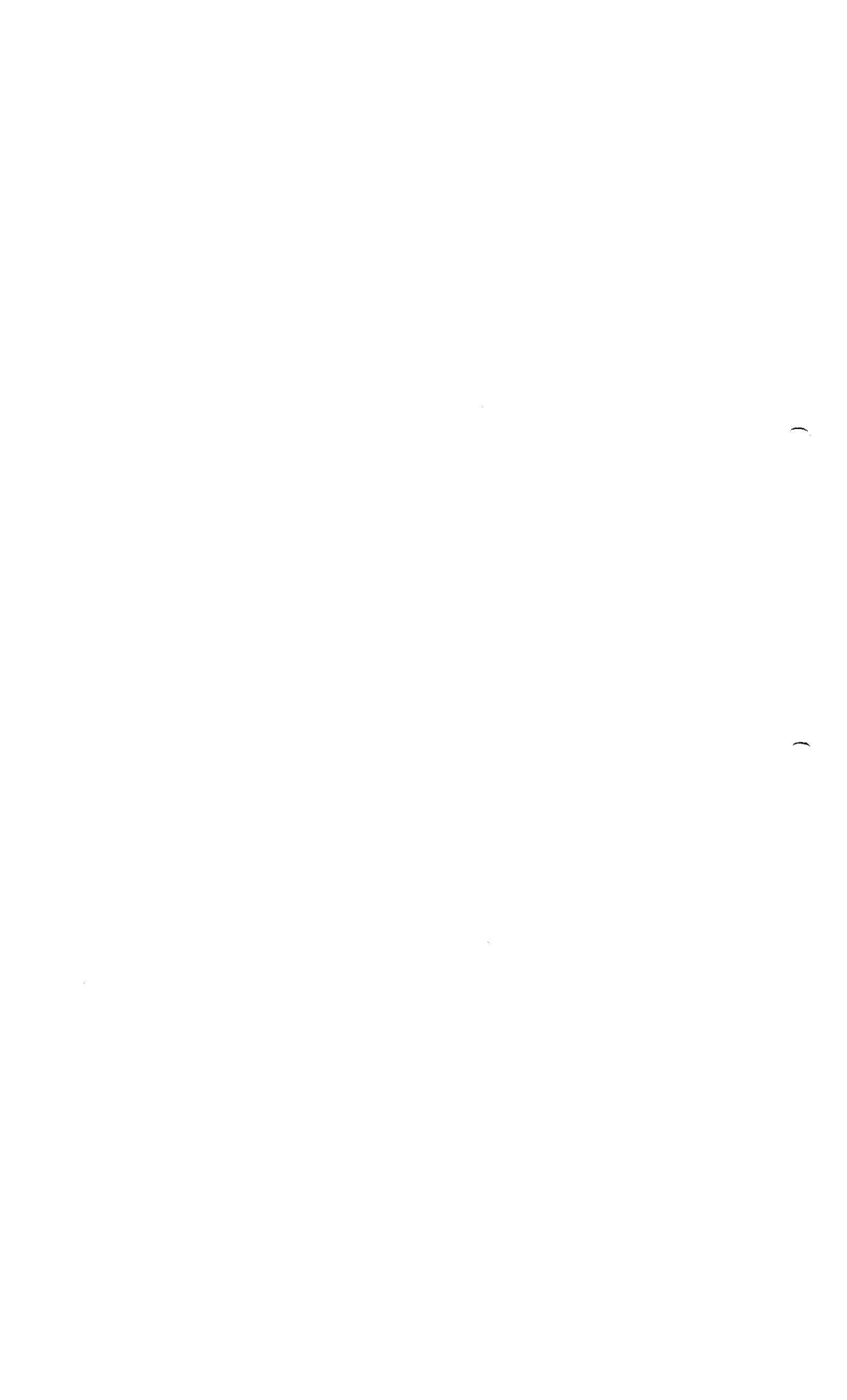
- Definir y mantener el proceso, metodología y herramientas de GRC con las unidades operativas de calidad
- Proporcionar lineamientos para un enfoque uniforme de gestión de riesgos de calidad en la empresa.
- Garantizar la uniformidad de la comunicación específica y de forma periódica, a las funciones globales y a la dirección general, de los riesgos relacionados con la calidad y el cumplimiento.

Las unidades de calidad operativa junto con otras funciones que participan en el proceso son responsables de:

- Identificar y evaluar los riesgos relacionados con la calidad y el cumplimiento.
- Asegurarse de que se introducen mitigación y controles debidamente para reducir el riesgo a un nivel aceptable
- La comunicación con el Dept de Calidad Global y con la dirección general de los riesgos potencialmente críticos para la calidad y el cumplimiento de las acciones relacionadas que se emprendieron para controlar los riesgos que respaldan la decisión de aceptar los riesgos.

El sistema implementado para evaluar la continuidad del suministro y evitar la escasez se basa particularmente en:

- política de existencias de productos terminados





- registro de los centros de respaldo para la elaboración de algunos de los productos terminados o para el suministro de algunos materiales o componentes
- consideración de la existencia o no de alternativas terapéuticas en gestión de riesgos de calidad

2.5 REVISIONES DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Se llevan a cabo revisiones de calidad del producto de forma anual para verificar la uniformidad de un proceso, evaluar las tendencias, determinar la necesidad de cambios en las especificaciones, en la producción, elaboración y procedimientos de control, para evaluar la necesidad de revalidación y permitir el proceso de mejora de la calidad.

El informe de revisión de la calidad del producto debe abordar la evaluación de datos, documentos y registros electrónicos revisados.

En la revisión, se comentan o revisan todos los puntos revisados, se analizan y explican los datos, se señalan las tendencias y se evalúa la necesidad de acción correctiva o preventiva o de revalidación.

Al final del estudio, se redacta una conclusión con las nuevas recomendaciones de la revisión, así como la evaluación sobre si el producto cumple uniformemente con las características de calidad, y si no es así, qué medidas es necesario tomar.

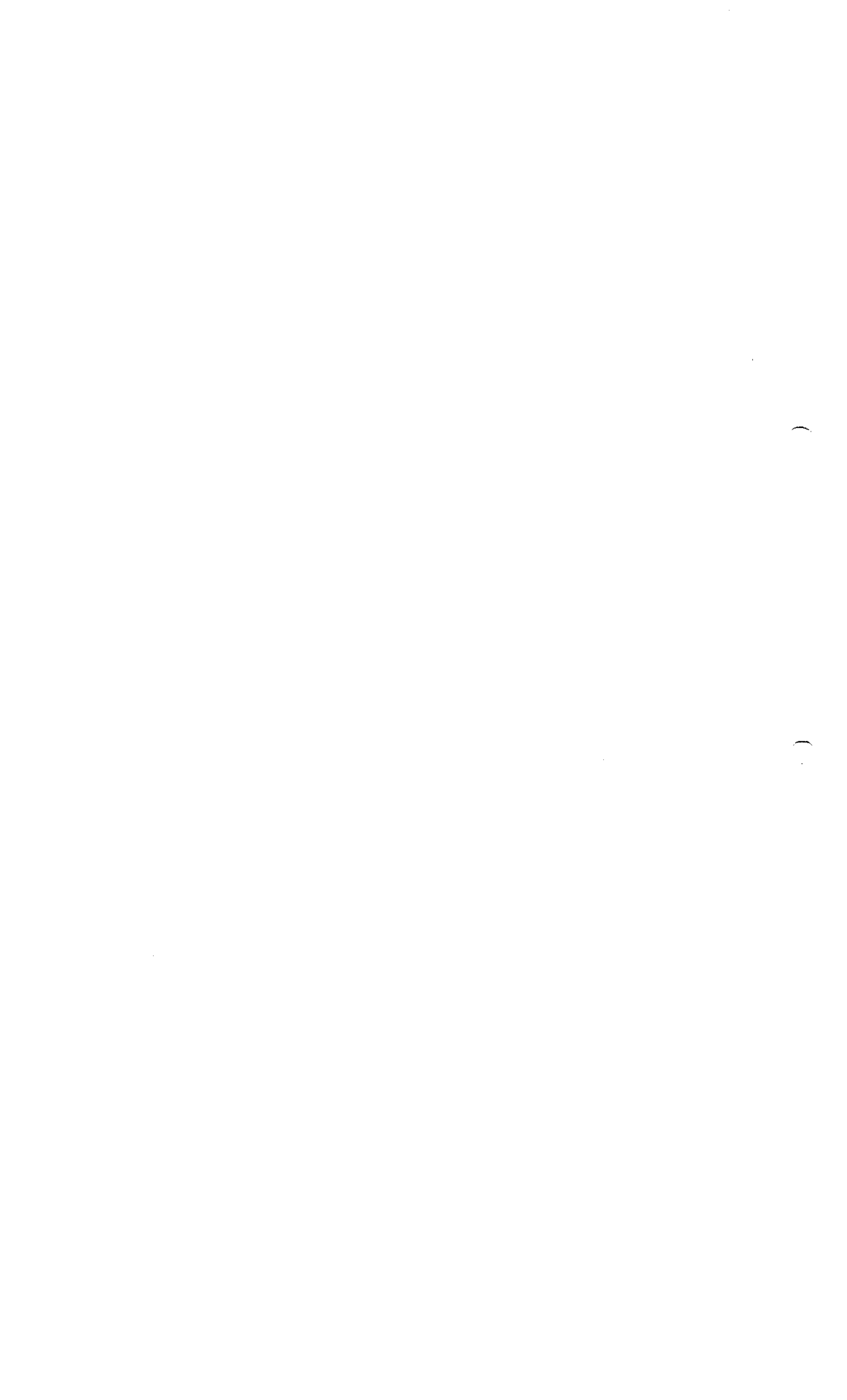
Los informes aprobados se archivan y se ponen a disposición durante las inspecciones internas o regulatorias a petición de los auditores.

3 PERSONAL

3.1 ORGANIGRAMA QUE MUESTRA LAS GESTIONES PARA EL MANEJO DE CALIDAD ASÍ COMO LOS PUESTOS O POSICIONES DE CONTROL DE CALIDAD Y PRODUCCIÓN

Consulte el anexo 5.

3.2 NÚMERO DE EMPLEADOS INVOLUCRADOS EN LA GESTIÓN DE CALIDAD, LA PRODUCCIÓN, EL CONTROL DE CALIDAD, EL ALMACENAMIENTO Y LA DISTRIBUCIÓN, RESPECTIVAMENTE





En total 688 personas se emplean en las operaciones farmacéuticas de la planta al 31 de diciembre de 2014.

Están en la planta al mismo tiempo 568 personas (todos los departamentos incluidos).

Se distribuyen de la siguiente forma (consulte también el organigrama):

Tabla3 Número de empleados

Actividad	Número de empleados	Equivalentes a tiempo completo
Producción	519	502,3
Garantía de Calidad	43	41,5
Control de Calidad	100	98,6
Otros (validación/calibración)	26	25,8
Número de personas total como se define en la cláusula R.5124-40	688	668,2
Otras personas empleadas en la planta, farmacéutico, incluyendo los farmacéuticos	180	176,6

4 INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1 INSTALACIONES

- Breve descripción de la planta

La planta se ubica en el área industrial de Le Trait, una ciudad en la región de Normandía situada en el noroeste de Francia.

La planta cubre 139 283 metros cuadrados, 66 242 metros cuadrados construidos.

La planta está compuesta de los edificios siguientes:

Edificio	Área del edificio (m ²) (m ²)	Mercados destinados
Almacenes	17 949	
Producción (áreas de preparación, llenado, inspección y acondicionamiento)	32 551	Todos los mercados
Laboratorios	5 399	



Edificio	Área del edificio (m ²) (m ²)	Mercados destinados
Servicios técnicos	1 627	
Oficinas	5 175	
Otros	3 541	

Los planos, las gráficas y los diagramas de flujo siguientes se presentan en el Anexo 6.

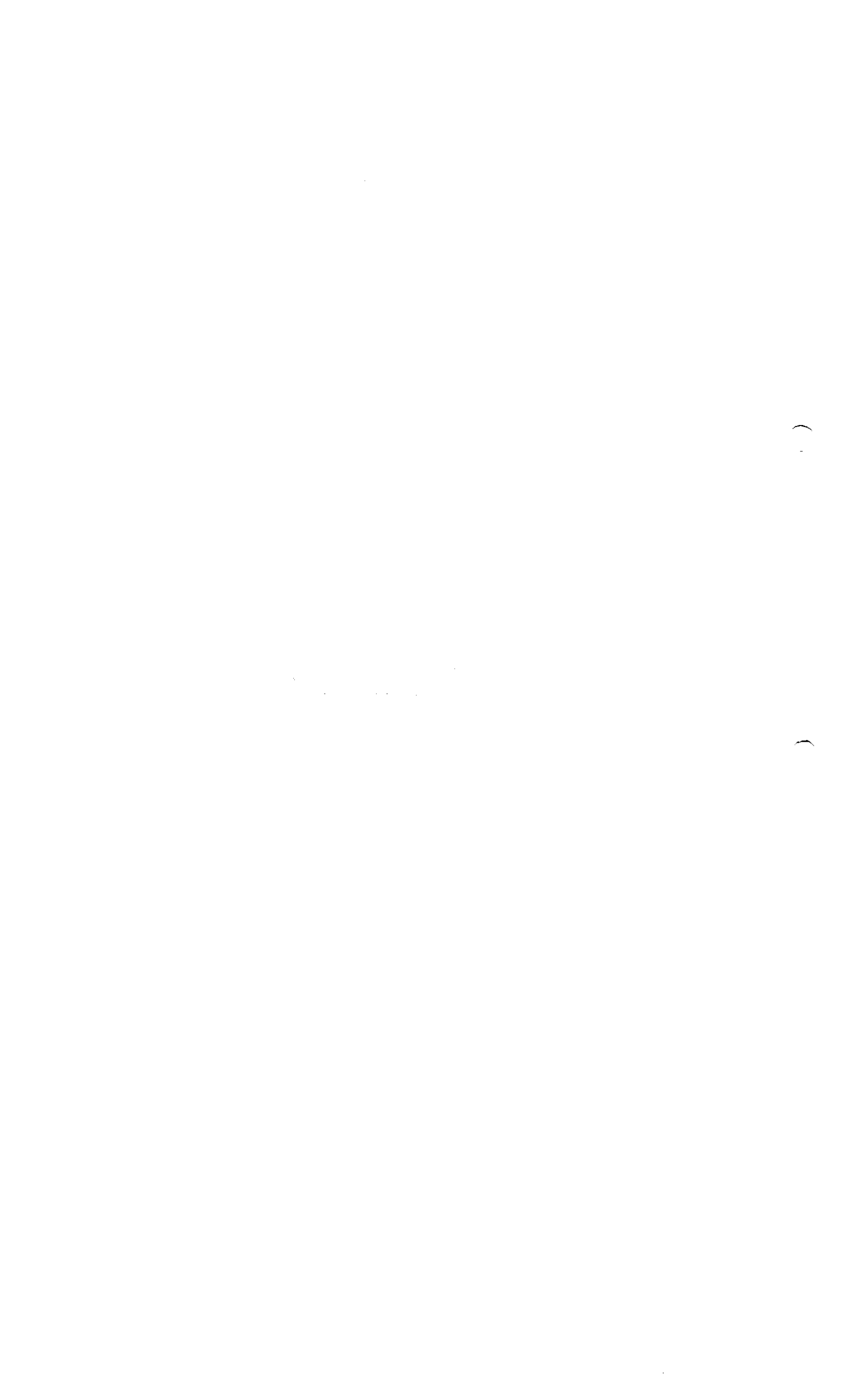
- El plan de las áreas de elaboración.
- Las gráficas y los diagramas de flujo de las zonas de producción incluidos los flujos de personal y del producto, mostrando la clasificación de las salas y los diferenciales de presión entre áreas colindantes e indicando las actividades de producción (es decir, llenado, almacenamiento, acondicionamiento, etc.) en las salas, y los diagramas de flujo generales de los procesos de elaboración de cada tipo del producto (forma farmacéutica).
- Las disposiciones de almacenes y las zonas de almacenamiento con zonas especiales de almacenamiento y manejo de materiales altamente tóxicos peligrosos y de sensibilización indicados, si corresponde.
- Condiciones de almacenamiento específicas: se pueden utilizar cámaras frías o el almacén frío, según el producto que se maneje: F15, H138, L118, L128, L130, D27, M11, M5 son las áreas donde la temperatura se puede controlar a 5 ± 3 °C. M23 es un área donde la temperatura se puede controlar a 5 °C y D21 es un área donde la temperatura se puede controlar a 2-8 °C.
- Breve descripción de las condiciones de almacenamiento específicas si corresponde, pero no indicadas en las gráficas
- Principios para definir el suministro de aire, la temperatura, la humedad, los diferenciales de presión y los índices de cambio de aire, política de recirculación de aire (%)

El aire se suministra a cada zona de elaboración de producto estéril a través de las instalaciones del filtro eficiente HEPA o ULPA de H14 o de U15 montado en el techo.

Cada sistema incluye instalaciones de control de la temperatura (nominal 18-22 °C en el 40-60% RH), en las zonas de llenado estéril.

El flujo de presión diferencial se mantiene y proporciona diferenciales por lo general de 15 pascales entre zonas adyacentes de mayor/menor clasificación, con la presión más alta en las salas de llenado del producto. Estos diferenciales de presión se monitorean mediante un sistema de administración de los edificios.

Las instalaciones incluyen índices de cambio del aire de al menos 20 por hora en zonas limpias y estériles. El aire se recircula con un respiradero nominal de aire fresco





Se reemplazaron los filtros de bolsa y los filtros según los resultados de pérdida de presión y de control de calibración. Los filtros HEPA o ULPA se verifican periódicamente (índice de filtración y prueba de integridad) en la unidad de calibración, y también se determina el recuento de partículas y el índice de renovación en las salas en cuestión. El sistema se revalida al menos de forma anual, o cuando se realiza cualquier cambio significativo.

4.1.1 Breve descripción de los sistemas de distribución de agua

Queda cualificado el sistema de producción de agua.

- Referencias de la calidad del agua producida
 - El agua purificada cumple con las especificaciones de la Farmacopea Europea 'agua purificada a granel'
 - El agua para inyectables cumple con la especificación de la Farmacopea Europea para "Agua para inyectables a granel"
- Los diagramas esquemáticos de los sistemas se presentan en el anexo 7.

4.1.2 Breve descripción de otros aparatos relevantes, tales como vapor, aire comprimido, N2, etc.

Breve description des autres utilités importantes comme la vapeur, l'air comprimé, N2, etc...

- Vapor:

El vapor limpio se produce con agua purificada o agua previamente tratada y cumple con las especificaciones de la Farmacopea Europea y de EE.UU. de "Agua para inyectables a granel", excepto para los requisitos de recuento microbiano dado que la temperatura con vapor (121 °C) inhibe el crecimiento de microorganismos.

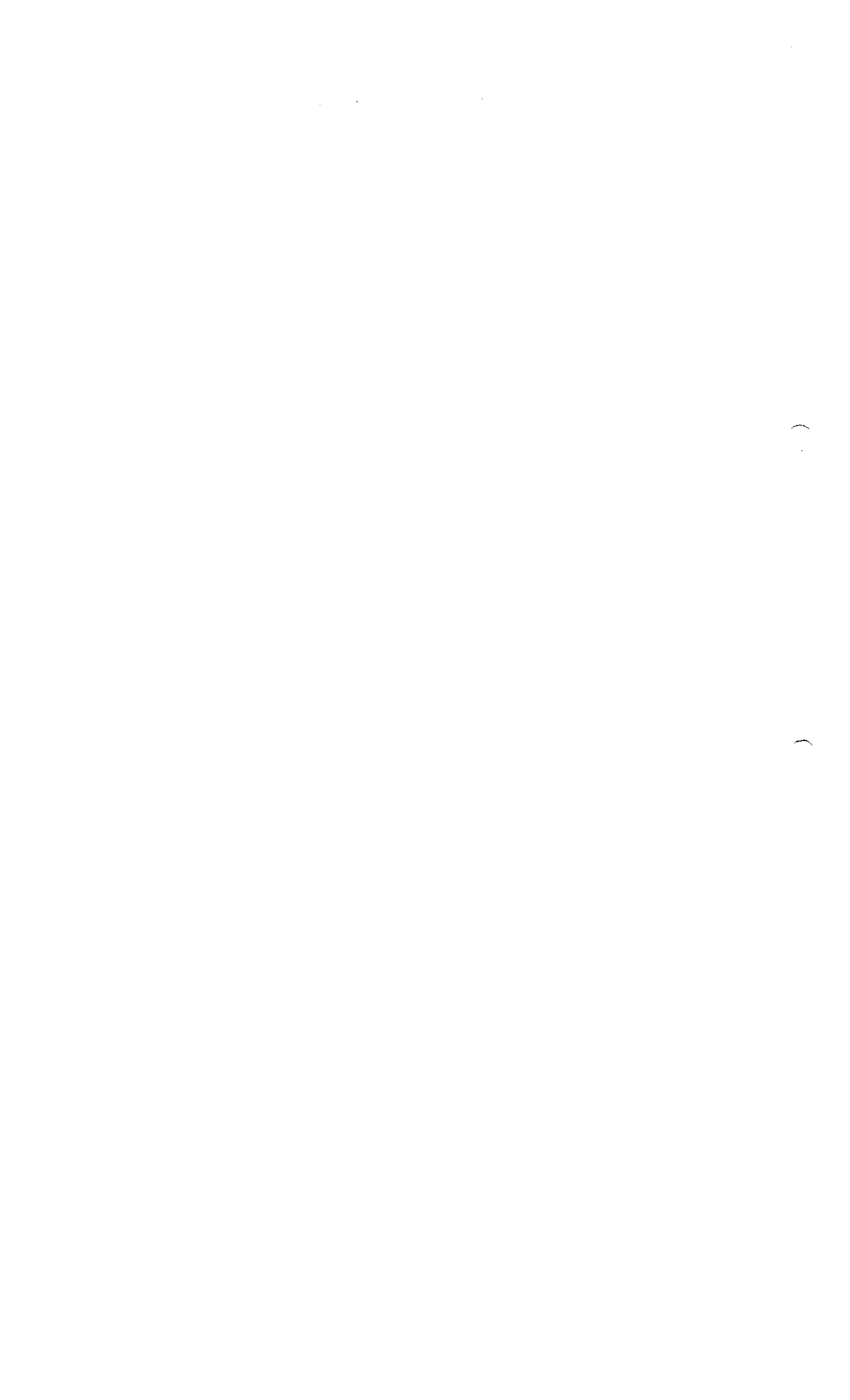
- Aire comprimido:

El aire comprimido se genera utilizando los compresores sin aceite. El aire comprimido se pasa por filtros de 1 µm. Dependiendo del uso final, también se podía filtrar a través de uno o dos filtros de 0,22 µm o de 0,45 µm en algunos puntos críticos.

El sistema de producción produce aire comprimido para todas las instalaciones y las redes interconectadas en los distintos edificios.

- Nitrógeno

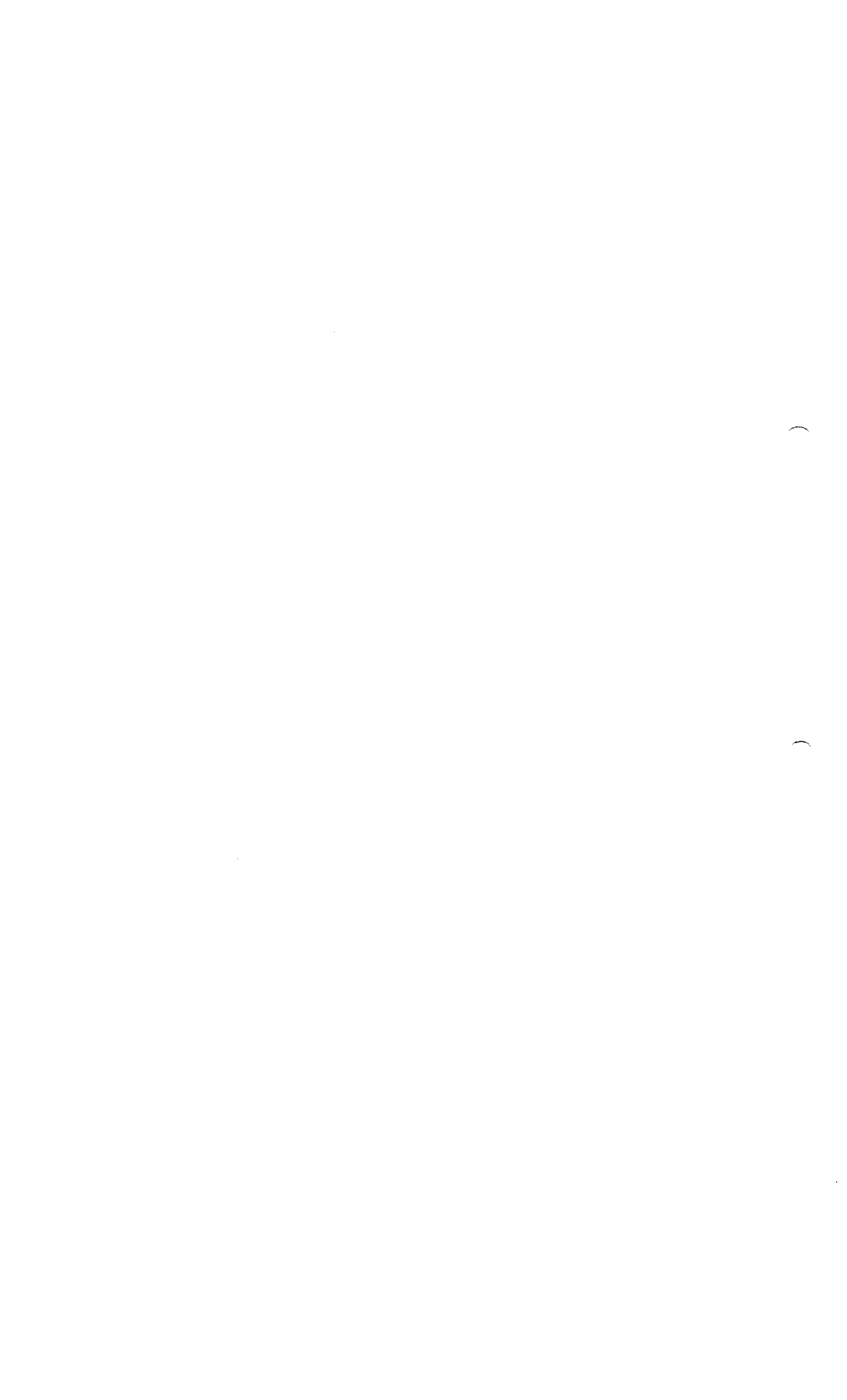
El sistema consiste en un tanque con doble cubierta con nitrógeno al vacío en estado líquido. Un sistema calentador se conecta al tanque y permite evaporar el nitrógeno en los puntos de uso. El nitrógeno se pasa a través de filtros de 4 µm, luego a través de filtros de 0,45 µm. Dependiendo del uso final, también se puede filtrar a través de uno o dos filtros de 0,22 µm en algunos puntos críticos de uso.





4.2 EQUIPO

Lista del equipo de laboratorio principal de producción y control con elementos de equipo críticos identificados





4.2.1 Limpieza y esterilización

Las instalaciones y la configuración del equipo están diseñadas y construidas para permitir la limpieza y el mantenimiento eficaces y evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o la suciedad y, por lo general, cualquier efecto adverso sobre la calidad del producto.

Los procesos de limpieza están diseñados para asegurar la eliminación de residuos por debajo de un nivel predeterminado, con base en un fundamento científico sólido que toma en cuenta el potencial de contaminación, transporte, toxicidad, las propiedades físicas y químicas, los procesos aplicados y el potencial adverso.

Se utilizan productos y útiles de limpieza especializados de un solo uso siempre que sea posible. Los materiales y el equipo de limpieza (p. ej toallitas, fregonas) se especifican de manera adecuada para el uso, incluyendo un diseño higiénico y compacto que evita que se desprenda material en partículas.

Los sistemas de distribución de agua para inyectables se descontaminan térmicamente con vapor a 115°C durante un mínimo de 20 minutos o con agua caliente bajo presión a 123°C durante 60 minutos como mínimo.

Los sistemas de agua purificada y tratada previamente se descontaminan químicamente con reactivos químicos.





4.2.2 Sistemas computarizados críticos de las BPM

Los sistemas computarizados que se utilizan para actividades reguladas por las BPM se diseñan, se validan, se controlan y se mantienen de acuerdo con los requisitos regulatorios y del usuario.

Su uso se realiza de acuerdo con procedimientos aprobados.

Los sistemas computarizados críticos de las BPM se describen en la tabla siguiente.

Tabla 5 Sistemas críticos de las BPM

Actividades computarizadas	Nombre y tipo de software (paquete de los programas de computación o desarrollo interno)
Compra – almacenamiento	
Elaboración	
Liberación de los lotes	PRIZEM (software)
Devolución	
Dstrucción	
Garantía de Calidad	GEODE+
Documentación	(Software)
Control de cambios	
Eventos y CAPAs	
Gestión de terceras partes	PHENIX (Desarrollo interno)
Gestión de auditorías	
Manejo de riesgos	
Control de Calidad	SAMPLE MANAGER (Software)





5 DOCUMENTACIÓN

5.1 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA DE DOCUMENTACIÓN (ES DECIR, ELECTRÓNICO MANUAL)

El sistema de documentación garantiza que los registros y otros documentos necesarios para demostrar el cumplimiento con las reglamentaciones de las BPM se emiten, gestionan, controlan y conservan según los requisitos regulatorios para mantener su disponibilidad, integridad y autenticidad.

Los documentos electrónicos y en papel son manejados por la planta.

Los documentos son aprobados, firmados y fechados por personas adecuadas y autorizadas.

Se validan los sistemas computarizados utilizados para crear, mantener y distribuir documentos y registros de las BPM.

Los miembros del personal que redactan o revisan los procedimientos son expertos en el área, la función o actividad que cubre el procedimiento. Los procedimientos se revisan periódicamente y, de ser necesario, se corrigen al menos cada tres años para garantizar que el procedimiento todavía es válido.

Se toman medidas para garantizar que las copias que se deberán distribuir son idénticas al documento original. El control de la distribución se mantiene para las copias de papel.

Cuando se requieren los registros maestros, estos registros son sometidos a controles apropiados para garantizar que solamente una versión es la actual.

Los documentos y registros de BPM se conservan durante un período de retención que cumple con los requisitos regulatorios y legales. Los documentos y registros se almacenan de forma segura con acceso restringido. Se destruyen los registros cuya retención ya no es necesaria.

Los registros electrónicos de las BPM se protegen contra daño voluntario o accidental y se mantiene su disponibilidad, integridad y autenticación. Las copias de seguridad se realizan a intervalos regulares siguiendo un procedimiento aprobado. Las copias de seguridad se almacenan en un lugar separado y seguro. El hardware y los programas utilizados para realizar copias de seguridad de los registros electrónicos de las BPM se han cualificado.

El sistema puede generar una copia precisa de los registros electrónicos de las BPM tanto en formato electrónico como en papel.

Todas las acciones de creación, modificación o eliminación de los registros electrónicos de las BPM se registran en un rastro de auditoría. Los cambios realizados en los registros electrónicos de



las BPM no eliminan la información registrada anteriormente e identifican la fecha y el nombre de la persona que realiza el cambio.



5.1.1 Documentos y registros almacenados o archivados fuera de la planta

Tabla 6 Archivo fuera de la planta

Tipos de documentos/registros	Nombre y dirección de la planta de almacenamiento	Estimación del tiempo requerido para recuperar documentos
Documentos técnicos, de calidad, de producción, de recursos humanos y de HSE y registros de lotes /	EVERIAL Avenida Auguste Eiffel 28000 Chartres	48 horas

6 PRODUCCIÓN

6.1 TIPO DE PRODUCTOS

6.1.1 Tipo de productos elaborados, incluidos:

- Lista de formas farmacéuticas de productos humanos y veterinarios que se elaboran en la planta
- Lista de formas farmacéuticas de productos medicinales en investigación (IMP) elaborados para alguno de los estudios clínicos en la planta, y cuando son distintas de la información procedente de la elaboración comercial, la información de las zonas de producción y del personal

Los tipos de productos elaborados se enumeran en el anexo 1.

6.1.2 Sustancias tóxicas o peligrosas manejadas (p.ej: con alta actividad farmacológica y/o con propiedades de sensibilización)

Sustancias tóxicas o peligrosas
Ciclosporina*

*: forma parte de la autorización de elaboración pero no se produjo ningún lote en 2014





6.1.3 Tipos de producto elaborados en una instalación especializada o para la temporada, si corresponde

Tipos de producto	Forma farmacéutica
Citotóxicos*	Colirio ocular

*: forma parte de la autorización de elaboración pero no se produjo ningún lote en 2014

6.1.4 Aplicaciones tecnológicas y analíticas del proceso (PAT)

No se aplica

6.2 VALIDACIÓN DEL PROCESO

6.2.1 Breve descripción de la política general de validación del proceso

La validación del proceso debe demostrar la idoneidad del proceso para el objetivo esperado y proporcionar evidencias documentadas de que el proceso, realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ofrecer un rendimiento eficaz y reproducible que genere un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad.

La validación puede comenzar solamente después de haber establecido un plan o un protocolo aprobado.

El plan o protocolo de validación del proceso que especifican los pasos críticos y los criterios de aceptación considera y refleja el conocimiento científico relevante obtenido durante el desarrollo del producto.

En caso de revalidación del proceso o de transferencia del producto a otro centro, el nuevo plan o protocolo de validación del proceso debe tener en cuenta el conocimiento del proceso obtenido de los lotes de producción de rutina desde las últimas actividades de validación.

La validación del proceso de los pasos sucesivos de elaboración del producto se realiza de arriba hacia abajo. En especial, la validación de proceso de la sustancia activa farmacéutica se debe completar antes de iniciar la validación del proceso final a escala del producto correspondiente.

Los métodos de prueba analíticos empleados durante todas las fases y estudios de validación asociados se validan.

Todos los datos recopilados durante las fases individuales de validación se compilan de manera oportuna en un informe de validación.



6.2.2 Política de reprocesamiento o reelaboración

La planta ha implementado un sistema diseñado para identificar, documentar, investigar y controlar todas las actividades de reprocesamiento o de reelaboración. Este sistema garantiza que la calidad, la seguridad, la pureza y la eficacia final de los productos reprocesados o reelaborados se mantienen.

El reprocesamiento o reelaboración es:

- Autorizado previamente por la dirección de calidad de la planta
- Justificado técnicamente
- Documentado
- Totalmente rastreable en caso de retiro del lote o de recuperación de existencias
- Sujeto a una conciliación completa
- Validado.

Las muestras de lotes reelaborados o reprocesados deben ser representativas y deberán ser examinadas para garantizar que el producto cumple con las especificaciones requeridas.

6.3 GESTIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL MATERIAL

6.3.1 Acuerdos para el manejo de los materiales de inicio, materiales de acondicionamiento, de granel y de producto terminado incluyendo toma de muestras, cuarentena, liberación y almacenamiento

- Materiales entrantes.

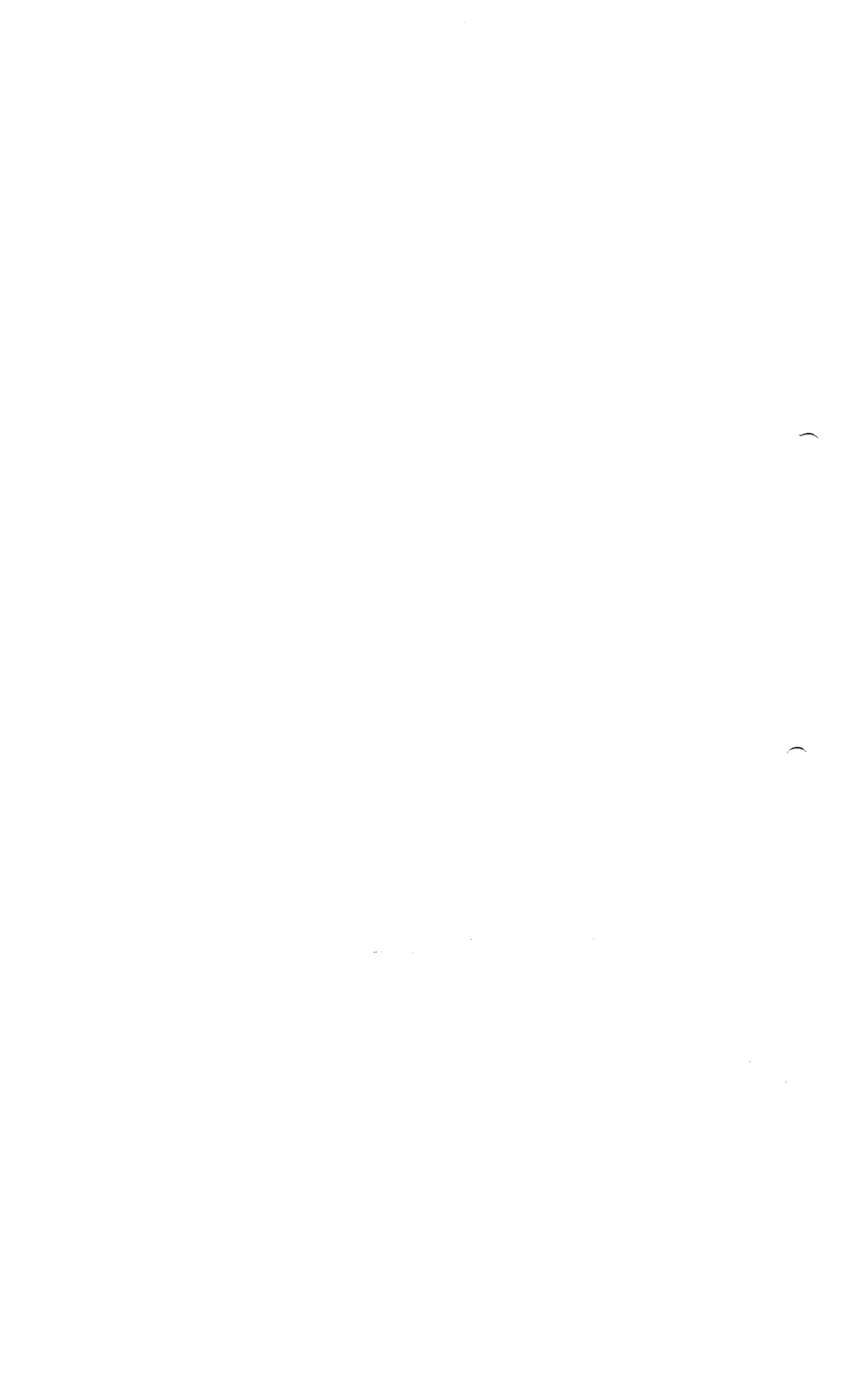
El material entregado debe coincidir con la información de identificación indicada en la orden de compra.

Los materiales se protegen contra la contaminación y la contaminación cruzada durante todas las etapas, específicamente durante el almacenamiento, la toma de muestras y el manejo.

Tras su recepción y antes de la aceptación, cada recipiente de material se inspecciona visualmente para verificar que el etiquetado es correcto, que no hay daños en el envase, sellos rotos ni evidencias de alteraciones o de contaminación.

Se toman muestras de los materiales según un plan de muestreo aprobado. Durante el muestreo, el operador debe verificar el aspecto visual del material e informar cualquier anomalía o incumplimiento.

La identificación del material y el nivel de calidad se indican mediante etiquetado o sistema electrónico validado. Cada recipiente de materiales (excepto casos particulares) recibe y se





identifica con un código distintivo, un número de lote o de recibo. Este número se utiliza para registrar la disposición de lotes de material.

Las materias primas se guardan en el sistema de cierre del envase original o en un sistema de cierre del envase adaptado para evitar cualquier contaminación y bajo condiciones controladas específicas ligadas al producto y durante un período de tiempo que no tiene ningún efecto adverso sobre su calidad. Las existencias se controlan y gestionan de manera que el material más antiguo se use en primer lugar.

Los materiales entrantes se guardan en cuarentena hasta que hayan sido muestreados, probados y su uso haya sido liberado o se hayan evaluado como apropiados.

Los materiales son liberados por la dirección de control de calidad. Los materiales no liberados se controlan mediante un sistema de cuarentena diseñado para evitar su uso en la elaboración (sistema computarizado).

- Elaboración y acondicionamiento

Las operaciones de elaboración y acondicionamiento, así como los sistemas de control durante el proceso, están diseñados para garantizar que el producto se elabora, se etiqueta, se acondiciona, se maneja y se almacena de forma que su calidad quede asegurada y de acuerdo con los registros maestros de elaboración y acondicionamiento.

Los controles durante el proceso son realizados por los operadores y los resultados se presentan en el registro BMR de elaboración de lote o en los gráficos adecuados que se conservan con el BMR. Todos los controles durante el proceso son revisados por el Dept. de Calidad antes de la liberación del producto. El uso de BMR garantiza el cumplimiento de la autorización de comercialización.

Los materiales rechazados durante el proceso se identifican y se almacenan en una zona separada controlada con acceso limitado al personal autorizado que utiliza un sistema electrónico validado y controlado de almacenamiento y cuarentena para evitar su uso en las operaciones de elaboración, procesamiento o mezcla.

Los productos a granel y materiales de acondicionamiento se etiquetan de manera apropiada, se almacenan en zonas adecuadas, en condiciones medioambientales controladas con acceso controlado y limitado al personal autorizado para evitar usos no autorizados, contaminación, mezcla y cualquier degradación.

Los materiales de acondicionamiento se examinan para determinar su idoneidad y cumplimiento (excepto casos en América), y se liberan antes de usarse en operaciones de acondicionamiento.

Se realiza un despeje de la línea o de la zona y se documenta antes de cada operación de acondicionamiento para evitar mezclar productos. Se verifica el uso de los materiales de acondicionamiento y del producto a granel correctos en las operaciones de acondicionamiento.

- Productos terminados



Los registros de producción y control de calidad se revisan como parte del proceso de aprobación de liberación de lotes. El revisor evalúa el cumplimiento con las especificaciones del producto y los compromisos regulatorios por país del dossier.

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

6.3.2 Acuerdos para el manejo de materiales y productos rechazados

El estado de los productos y materiales es claramente identificable en todo momento. Todos los materiales y productos rechazados tienen su estado identificado en el sistema electrónico.

Cualquier material o producto que no cumpla con los requisitos se separa en un sistema electrónico de cuarentena para poder disponer de él adecuadamente.

Los materiales y los productos que no cumplan con los requisitos se identifican y se almacenan en una zona físicamente separada, segura, que utiliza un sistema electrónico validado y controlado de almacenamiento y cuarentena.

7 CONTROL DE CALIDAD (CC)

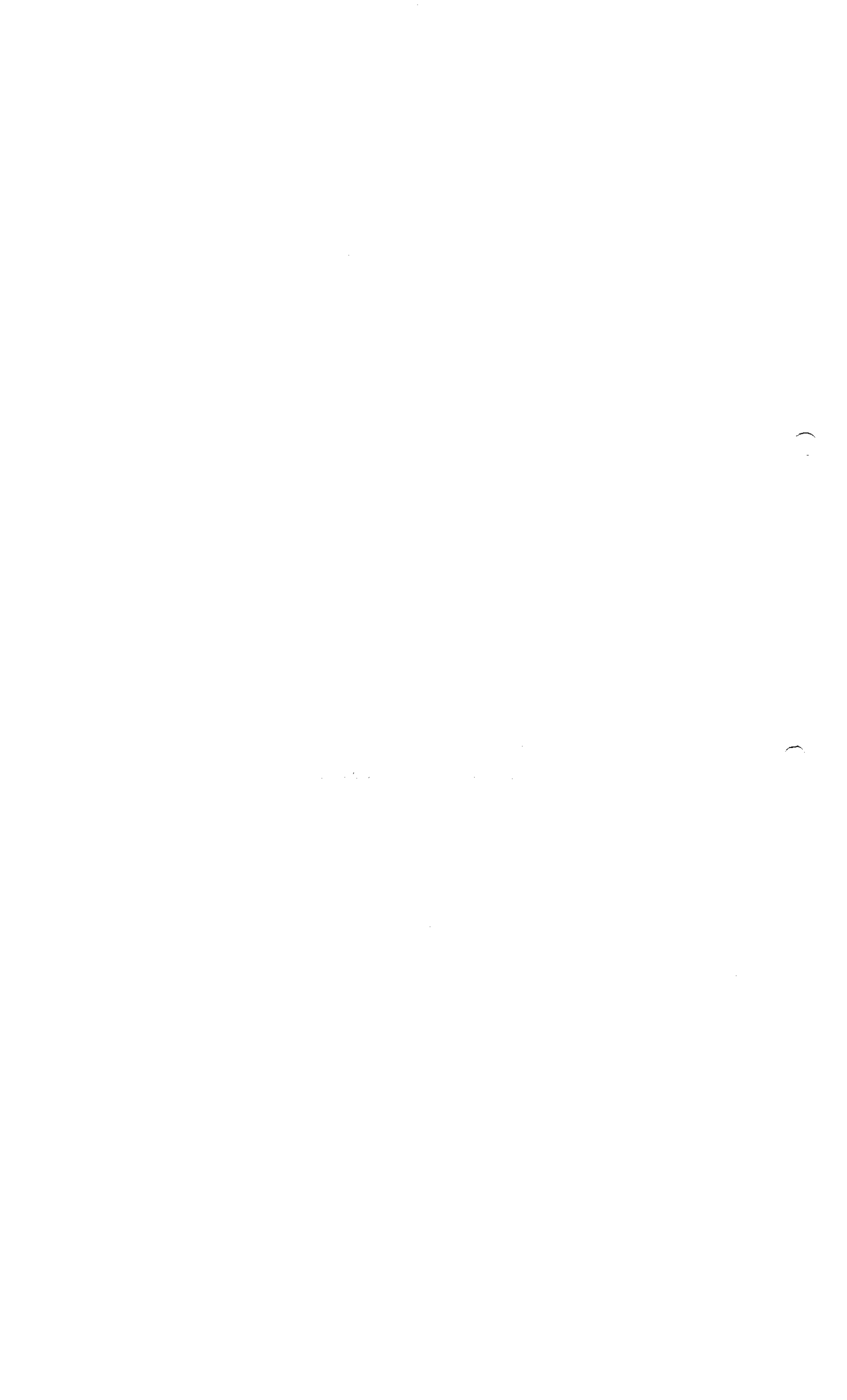
7.1 ACTIVIDADES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

El Departamento de Control de Calidad es independiente de la producción.

Los laboratorios de control de calidad tienen personal y equipos suficientes para realizar el examen y la prueba necesarios de materiales y productos medicinales.

Todos los equipos de prueba son adecuados, cualificados, calibrados y mantenidos para el objetivo esperado. Se conservan los registros y la documentación adecuados para cada instrumento. Las pruebas se realizan según las especificaciones apropiadas (métodos, pruebas y criterios de aceptación).

Todas las pruebas de control de calidad se llevan a cabo utilizando métodos validados y aprobados apropiados. Los estándares de referencia utilizados durante la prueba se han cualificado, son rastreables y se almacenan correctamente.





7.1.1 Tareas y responsabilidades del Dept. de Control de Calidad y Estabilidad Química

- Análisis y estado de las materias primas
- Análisis de los productos intermedios, de los productos a granel, de los líquidos, del agua, de los productos terminados y de las muestras para los estudios de estabilidad: análisis fisicoquímicos y biológicos
- Pruebas de estabilidad
- Control de los materiales consumibles
- Investigación de desviaciones relacionadas con materiales/consumibles
- Preparación de las especificaciones
- Almacenamiento de muestras retenidas de materias primas
- Cualificación del equipo químico de QC
- Validaciones analíticas:
- Verificaciones de limpieza

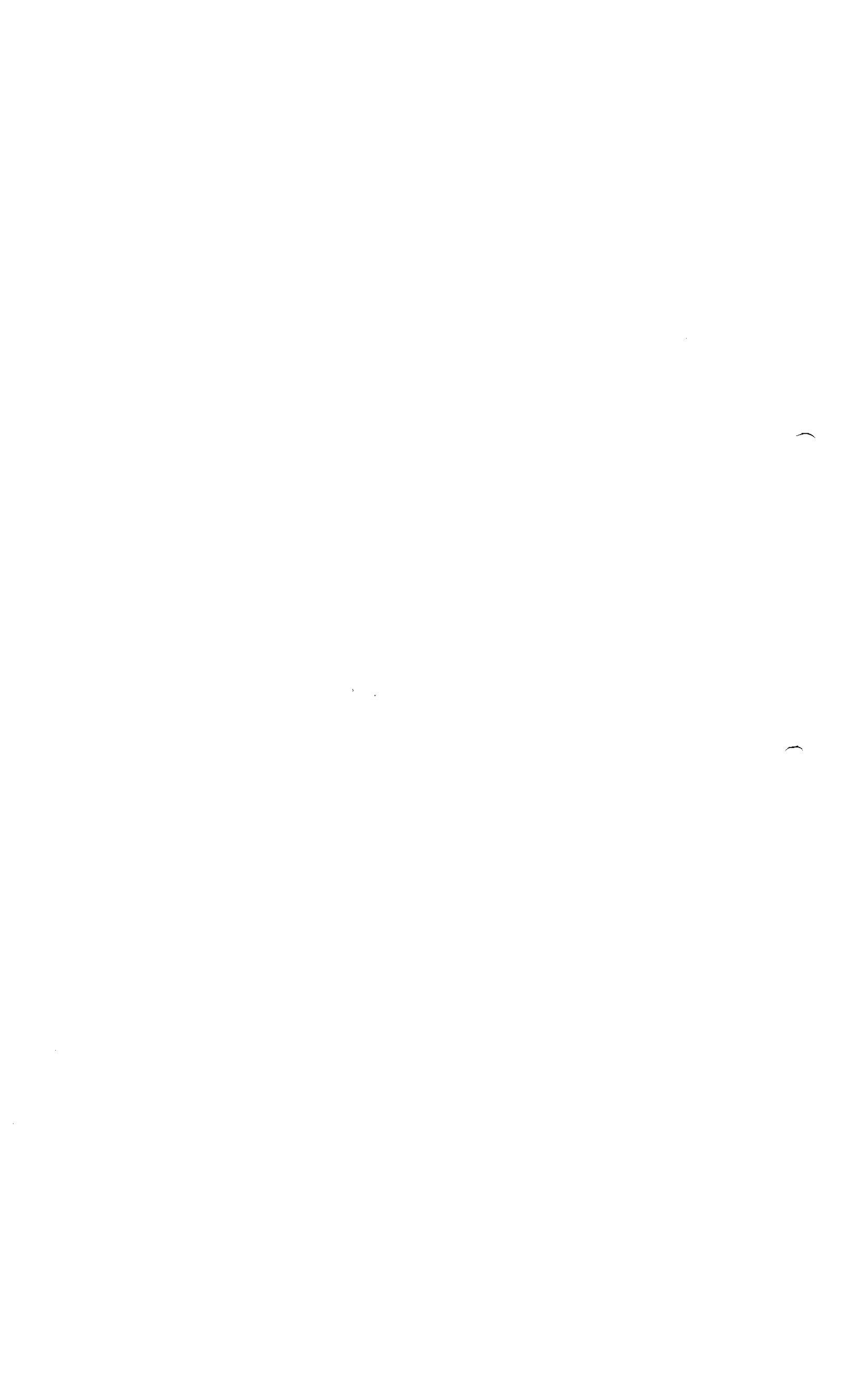
7.1.2 Tareas y responsabilidades de control de calidad de productos entrantes/producción y proveedores

Control entrante de los componentes de acondicionamiento

- Control en líneas de inspección y acondicionamiento de productos semiterminados y terminados
- Investigación de las desviaciones relacionadas con el componente
- Definiciones de las especificaciones
- Almacenamiento de la muestra conservada de producto semiterminado y terminado
- Cualificación de la recepción del acondicionamiento de QC y equipo de producción
- Validaciones analíticas:
- Preparación de los acuerdos y de las auditorías de calidad con los proveedores

7.1.3 Tareas y responsabilidades del Dept. de Control de Calidad de Microbiología

- Monitoreo medioambiental de las zonas de elaboración y llenado
- Evaluación de la carga microbiana previa a la esterilización
- Análisis microbiológico de materias primas y componentes





- Análisis de los productos intermedios, de los productos a granel, de los líquidos, del agua, de los productos terminados y de las muestras de estabilidad: Prueba de endotoxinas, prueba de esterilidad, prueba para detectar contaminación bacteriana
- Identificación de microorganismos
- Cualificación del equipo microbiológico de QC
- Validaciones analíticas:

8 DISTRIBUCIÓN, DENUNCIAS, DEFECTOS DEL PRODUCTO Y RETIROS

8.1 DISTRIBUCIÓN (DE LA PARTE BAJO LA RESPONSABILIDAD DEL FABRICANTE)

8.1.1 Tipos (titulares de licencia al por mayor, titulares de licencia de elaboración, etc.) y ubicaciones (UE/EEE, EE. UU., etc.) de las empresas a las que se envían los productos desde la planta

Tabla 7 Destino

Tipo de empresa	Ubicación
Centros de distribución de Sanofi	Francia
Titular de licencia al mayor	-
Titulares de licencia de elaboración	Envío directo a las filiales: Australia, Italia, Bélgica, Alemania, Israel, Japón, EE. UU., RU, Sudáfrica, España, Turquía y Hungría
Otros (estudios clínicos)	Destino definido por la parte contratante (EE. UU, Taiwán y Alemania)

El fabricante es responsable únicamente del transporte entre la planta de elaboración y la planta de distribución

8.1.2 Descripción del sistema utilizado para verificar que cada cliente/receptor está legalmente capacitado para recibir los productos medicinales del fabricante

La planta abastece a los centros de distribución de Sanofi Pasteur en Francia o abastece a los centros de distribución de las filiales. Para los estudios clínicos, los productos se envían a la parte contratante

