

C.3 PERSONAL

C.3.1 Organigrama

Consulte el Anexo 5 al final de este documento. El organigrama incluye a los empleados de CRNA (gerencia senior, gerencia y responsables), el Responsable Técnico y de Seguridad de CRNA, los operadores de OQC, los operadores de Producción y Depósito y los técnicos de limpieza de superficies.

C.3.2 Empleados y operarios: funciones

Número de empleados en Garantía de Calidad, Producción, Control de Calidad, Depósito y servicios de Soporte Técnico y de Ingeniería

El organigrama y la tabla del Anexo describen el número de personas empleadas por CRNA, sus funciones y sus calificaciones.

CRNA también emplea personal interino contratado de empresas especializadas en trabajo temporal. La cantidad de personal temporal (que sólo se desempeña como operadores de producción) varía según la carga de trabajo disponible.

Consulte el Adjunto al final de este documento.

C.3.3 Calificaciones, experiencia y responsabilidades del personal clave

Consulte el Adjunto al final de este documento.

Capacitación básica y en servicio

Las necesidades de capacitación de los empleados, el responsable Técnico y de Seguridad, los operadores de Depósito, los operadores de OQC, los operadores de Producción y los técnicos de limpieza de superficies son determinadas por el Gerente de Calidad/ Representante bajo las normas ISO 9001 junto con el CEO. La capacitación constituye una alta prioridad para CRNA y se brinda con frecuencia.

Capacitación relativa a las BPM de la UE. En este contexto, el Gerente de Calidad (o su delegado) brinda sesiones de capacitación que, por ejemplo, tratan los siguientes temas: teoría sobre salas limpias clase 100.000, requisitos de vestimenta y comportamiento en las salas limpias clase 100.000, higiene personal, despeje de las líneas, concepto de lote, prevención de confusiones y documentación. Los requisitos necesarios de capacitación para cada función se enumeran en una matriz de capacitación.

Forma de capacitación. Un gran porcentaje de las sesiones de capacitación son sesiones internas de capacitación sobre BPM y en el trabajo, que cubren aspectos teóricos y prácticos. El Responsable del Control durante el Proceso asiste al Gerente de Calidad para realizar estas sesiones de capacitación. Cada participante firma una planilla de asistencia como prueba de su capacitación.

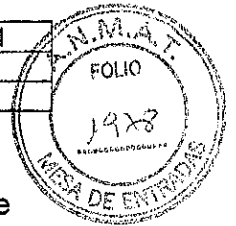
CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

10

11



Eficacia de la capacitación. Al final de una sesión de capacitación, cada participante debe aprobar una evaluación respondiendo una serie de preguntas. De esta manera, se identifica la necesidad de capacitación personalizada extra.

Necesidades de nueva capacitación. En un calendario de capacitación se define la frecuencia de las sesiones de nueva capacitación para todo el personal que participe ya sea directa (p. ej. operadores) o indirectamente (p. ej. integrantes del equipo de limpieza).

Registros de capacitación. Los registros de capacitación los conserva Garantía de Calidad en un archivo adecuado.

C.3.4 Requisitos de salud para el personal que participa en la producción

Como persona responsable en los temas de Recursos Humanos, el Director General terceriza la contratación de los exámenes médicos de los empleados con Adhesia.

Se organiza un examen médico para los empleados con contrato permanente aproximadamente dentro de los 12 meses desde la firma del contrato. No se implementa un examen médico previo a la contratación. Los empleados se someten a un examen médico anual de control. No se realiza monitoreo adicional de los operadores en las áreas de salas limpias.

C.3.5 Requisitos de higiene del personal, incluida la vestimenta

Los vestuarios tienen lavamanos y gabinetes de ducha. La higiene personal es importante para mantener en buen estado las salas limpias clase 100.000.

La vestimenta de toda persona que acceda a una sala limpia clase 100.000 (empleados, operarios, personal temporal o visitantes) se describe en un procedimiento escrito: en las instrucciones de uso de vestimenta se describe el uso correcto de la red descartable para el pelo, los 'zapatos de producción' dedicados o cubrezapatos, el traje y otros elementos de la vestimenta. Este procedimiento también describe la frecuencia con que debe cambiarse la vestimenta y el uso correcto de las esclusas.

Si no es descartable, la vestimenta protectora de los operadores de producción se envía a una empresa externa para su lavado. Con los visitantes, se utiliza un traje protector descartable de un único uso en combinación con cubrecalzado y red para el pelo descartables.

C.4 INSTALACIONES Y EQUIPOS

C.4.1 Instalaciones

Plano de la planta

Consulte el adjunto.

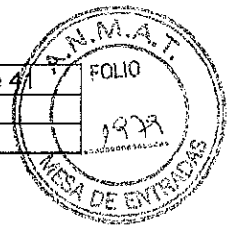
CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA
SANOFI PASTEUR S.A.

10

11



Plano de las áreas de producción

Las áreas de producción están resaltadas en amarillo. Están diseñadas para mejorar el flujo lógico de los productos que ingresan por un extremo y salen del área de producción por el otro extremo.

Las estaciones de trabajo separadas ("boxes de sala limpia") ubicadas en la parte del edificio referida como CRNA 1 están numeradas del uno al diez. Todas las estaciones de trabajo están físicamente separadas, a excepción de las estaciones de trabajo 8 y 9, entre las cuales se encuentra una puerta doble con cierre.

El área de producción de la parte del edificio referida como CRNA 2 está dividida por medio de paneles de partición en tres zonas, referidas como zonas A, B y C. Las máquinas de acondicionamiento termoformado (tipo Multivac R230) están ubicadas en las zonas A y B. Una máquina termoformadora Partena en línea con una máquina CAM están ubicadas en la zona C (consulte el adjunto).

El área de producción de la parte del edificio referida como CRNA 3 contiene 4 boxes de sala limpia separados, numerados de 3-1 a 3-4, una sala separada de limpieza de equipos, una sala de almacenamiento limpio y una sala de IPQC.

La clasificación de área y los diferenciales de presión entre salas contiguas en la parte del edificio referida como CRNA 3 se mencionan en la siguiente tabla.

Naturaleza de la construcción y terminaciones

Las tres áreas de producción están ubicadas dentro del edificio de CRNA construido en hormigón.

Área de producción de CRNA 1:

- Paredes: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- Piso: Lithoseal, cemento epoxi
- Unión paredes/piso: ángulo redondeado
- Sellado: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- Acceso: dos esclusas de personal separadas para mujeres y hombres y dos esclusas para materiales, una de entrada y una de salida.

Área de producción de CRNA 2:

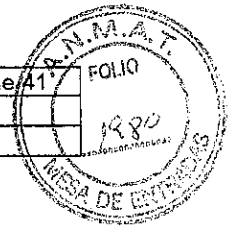
- Paredes: Mampostería con bloques de hormigón; cubiertas con paneles Gyproc tratados con Résacryl (pintura especial para salas limpias con alto poder antibacteriano)
- Piso: Lithoseal, cemento epoxi
- Unión paredes/piso: ángulo redondeado
- Sellado: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- Acceso: una esclusa de personal y dos esclusas para materiales, una de entrada y una de salida, ambas unidas con la misma área de almacenamiento refrigerado.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR, S. A.





Área de producción de CRNA 3:

- Paredes: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- Piso: Lithoseal, cemento epoxi
- Unión paredes/piso: uniones Isocab cubiertas con epoxi
- Sellado: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- Acceso: dos esclusas de personal separadas para mujeres y hombres y dos esclusas para materiales, una de entrada y una de salida.

Sala de limpieza de equipos y área de almacenamiento limpio en CRNA 3:

El mobiliario de estas salas de limpieza y almacenamiento está hecho de acero inoxidable. Una instalación para producción de agua desmineralizada está ubicada en el área técnica fuera de la sala de limpieza de los equipos. Una caja de paso de pallets hermética vincula la sala de limpieza de los equipos y el área de almacenamiento limpio.

Áreas críticas calificadas por una compañía certificada CMI (plano de la planta en el Anexo):

- Las áreas de producción con humedad controlada (HR < 40%) para el acondicionamiento primario de cápsulas
- Las cuatro áreas de almacenamiento refrigerado (2°C – 8°C) son casi similares:
 - Paredes: paneles tipo Retan IFW 80 mm
 - Piso: Lithoseal, cemento epoxi
 - Unión paredes/piso: ángulo redondeado
 - Sellado: paneles tipo Retan IFW 80 mm
- El área de temperatura controlada (15°C – 25°C) para el almacenamiento de productos a granel de comprimidos y cápsulas en envases cerrados y para el almacenamiento separado de muestras de referencia (legales).
- Los depósitos con temperatura controlada (15°C – 30°C) para el almacenamiento de productos terminados y materiales de acondicionamiento (sistema de calefacción en invierno, sin sistema de enfriamiento en verano)

Otras áreas críticas:

- El área de residuos dedicada para los componentes impresos en el depósito de CRNA 1
- El área cerrada para fármacos controlados en el depósito de CRNA 2
- El área cerrada para etiquetas impresas y operaciones de CC
- La sala dedicada de IPQC de CRNA 3
- El área cerrada de cuarentena de productos terminados en CRNA 3
- El área cerrada para productos rechazados en el depósito de CRNA 3

4.1.1 Breve descripción de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

Los sistemas de HVAC están plenamente calificados: calificación de instalación, calificación operativa y monitoreo diario de la T°, la HR (donde sea necesario) y el diferencial de presión.

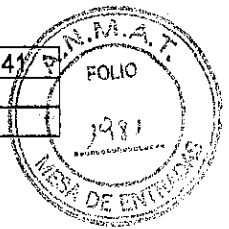
La calificación anual es realizada por una compañía certificada CMI.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





La siguiente tabla resume las características del sistema de HVAC, el diseño y los criterios de construcción de las salas limpias de CRNA 1, 2 y 3:

CRNA 3:

N.º	Sala de CRNA 3	Clase	Diferencial de presión	Temperatura	Humedad
L03	Esclusa de entrada de materiales	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	No controlada (NC)
L04	Sala 01	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	35% HR (+/- 5% HR)
L05	Lab. CC	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L06	Esclusa de salida de materiales	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L07	Sala 02	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	35% HR (+/- 5% HR)
L08	Sala 03	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	35% HR (+/- 5% HR)
L09	Sala 04	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	35% HR (+/- 5% HR)
L10	Pasillo 2	100.000	30 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L35	Pasillo 3	100.000	30 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L36	Esclusa de personal	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L11	Esclusa de personal H	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L14	Esclusa de personal D	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L19	Stock limpio	100.000	45 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L20	Sala de limpieza	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC
L10a	Sala anexa	100.000	15 Pa	21 °C (+/- 2°C)	NC

CRNA 1, 2 y 3:

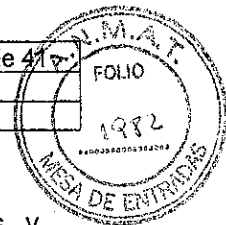
Descripción	CRNA 1	CRNA 2	CRNA 3
Clase (en reposo)	100.000 Controlado y monitoreado	100.000 Controlado y monitoreado	100.000 / D ISO 8
Temperatura (°C)	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2
Humedad relativa	No controlada	No controlada	Controlada < 40% HR para cápsulas y blisters
Diferencial de presión	Sala limpia con sobrepresión 10 a 15 Pa	Sala limpia con sobrepresión 10 a 15 Pa	Sala limpia con presión negativa Consulte la tabla anterior
Porcentaje de recirculación de aire nuevo	20%	20%	20%
Unidad central de acondicionamiento de aire	Filtro de bolsa Fibras de vidrio tejidas Eficiencia: > 99%	Filtro de bolsa Fibras de vidrio tejidas Eficiencia: > 99%	Filtro de bolsa Fibras de vidrio tejidas Eficiencia: > 99%
Prefiltro	Filtro de papel de fibra de vidrio	Filtro de papel de fibra de vidrio	Filtro de papel de fibra de vidrio
Filtro final (no es un filtro terminal)	Filtro HEPA H10	Filtro HEPA H10	Filtro HEPA H13
Difusión de aire	Por turbulencia	Por turbulencia	Por turbulencia
Frecuencia de recalificación	Anual por CMI	Anual por CMI	Anual por CMI

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





Áreas especiales para el manejo de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes

No existen áreas dedicadas de este tipo en la planta porque no son realmente necesarias. La licencia de CRNA no permite las operaciones de elaboración con penicilinas, cefalosporinas ni fármacos citotóxicos.

C.4.1.2 Breve descripción del sistema de agua

Las operaciones de acondicionamiento primario en CRNA 3 requieren el uso de agua desmineralizada para enjuagar las partes móviles de los equipos que entran en contacto directo con el producto.

El agua desmineralizada se produce en una unidad de ósmosis inversa (RO) instalada en el área técnica. La unidad de RO, fabricada en PVC, no está calificada. La evaluación de impacto realizada por AIRCONSULT llegó a la conclusión de que solamente el sistema de distribución debe estar calificado.

La instalación distribuye el agua a través de una cañería de PVDF, con un filtro final Sartorius de 0,22 µm, inmediatamente antes de usar a través de un caño de silicona flexible que puede retirarse y limpiarse fácilmente.

El agua se produce inmediatamente antes de su uso, no se almacena. No existe un bucle de circulación ni un extremo de retención en el sistema de producción. La cañería posterior a la unidad de ósmosis está fabricada de PVDF y tiene instalado un filtro absoluto (Sartorius de 0,22 µm) al final de la cañería, de manera de garantizar la calidad microbiológica del agua desmineralizada que se utiliza. El caño de silicona flexible posterior al filtro se retira y se enjuaga luego de cada uso de la instalación.

Se ha determinado un tiempo de enjuague antes de que se use el agua desmineralizada.

Este sistema de producción de agua desmineralizada EUROWATER ha sido sanitizado y calificado por AIRCONSULT y por el laboratorio certificado SGS Lab Simon. La calidad del agua microbiológica se monitorea en el extremo final conforme a la monografía sobre agua purificada de la Farmacopea Europea. También se monitorea la conductividad del agua (especificación: < 30 mS) antes del filtro. Asimismo, está instalado un visor digital en la sala de limpieza para permitir que el operador verifique la conductividad antes de utilizar el agua.

Este sistema de producción de agua será mantenido y vuelto a sanitizar anualmente por Eurowater.

Las operaciones de acondicionamiento secundario no requieren el uso de agua destilada ni desmineralizada.

C.4.1.3 Breve descripción de otros servicios relevantes

No existen otros servicios relevantes, como vapor, aire comprimido o nitrógeno.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

0

1



C.4.1.4 Mantenimiento preventivo

En la siguiente tabla, "service" significa el mantenimiento preventivo realizado por un prestador externo. Se implementa un procedimiento por escrito. El Responsable del mantenimiento de CRNA supervisa el programa de mantenimiento preventivo y a los prestadores del servicio. Consulte el Anexo.

Tipo	Descripción	Registros documentados	Frecuencia
Service	Control de pesos y calibración	Sí	Anual
Service	Salas limpias con HVAC y depósitos. Áreas con temperatura controlada. Salas refrigeradas.	Sí	Anual
Service	Máquinas de acondicionamiento	Sí	Anual
Service	Sistemas de seguridad y protección contra incendios	Sí	Anual
Service	Sistema de agua desmineralizada	Sí	Anual
Service	Sistema de monitoreo de T°, HR y P	Sí	Anual
Service	Calificación de HVAC y salas refrigeradas	Sí	Anual
Service	Control de plagas (control de higiene). Consulte el adjunto.	Sí	Cada trimestre del año

Los registros incluyen detalles del service, reparaciones y modificaciones importantes que podrían afectar la calidad del producto. Este efecto es evaluado por el Gerente de Garantía de Calidad y por la Persona Calificada.

C.4.2 EQUIPOS

C.4.2.1 Breve descripción de los principales equipos de producción y del laboratorio de control

En las áreas controladas de CRNA, una computadora central recolecta los datos del monitoreo ambiental sobre diferenciales de presión, temperatura y humedad relativa (equipo de control DARWIN/DAQLOGGER).

Una unidad de control con microprocesador de las máquinas termoformadoras constituye una parte integral para operar la máquina. La máquina generadora de blísters de CRNA 3 está hecha de acero inoxidable AISI grado 316 en las partes que entran en contacto directo con el producto. Está diseñada teniendo en mente la facilidad de limpieza. Viene equipada con una cámara Laetus a fin de detectar la falta de un comprimido o una cápsula en el blíster. La máquina de acondicionamiento secundario está equipada con un lector de código Laetus para evitar confusiones y un verificador de peso para detectar la falta de un prospecto.

En casos específicos se utilizan balanzas de carga superior para comprobar la ausencia/presencia de un prospecto, un componente en los kits de dispositivos médicos, o componentes en cajas de dispensa simple. En CRNA 3, la integridad del sellado de blísters termoformados se comprueba con un verificador de fugas de blísters ubicado en la sala IPQC dedicada.

El sistema de producción de agua desmineralizada está equipado con un medidor de conductividad.

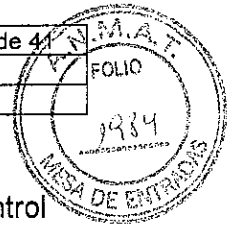
El equipo del lavatorio en la sala de limpieza de equipos está hecho de acero inoxidable.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





En el Anexo se presenta una lista de los principales equipos de producción y control con los equipos críticos identificados en CRNA 2.

C.4.2.2 Limpieza y sanitización

Un procedimiento escrito referido a la limpieza del área de producción y los equipos describe en detalle el tipo de agentes de limpieza, su concentración y su frecuencia. La limpieza se registra en la bitácora del área de producción y en una lista de control que mantiene la Persona Calificada.

Cada trimestre del año se cambia el tipo de agente de limpieza/bactericida. Cada tres meses se realiza una calificación de rutina del método de limpieza mediante un método microbiológico.

En CRNA 1 y 2, no se ha realizado una validación química de las instrucciones de limpieza per se (no es necesario para el acondicionamiento secundario manual). No obstante, está instalado un sistema de monitoreo para permitir que la Persona Calificada tome acciones preventivas cuando se llega a los límites de alerta.

En CRNA 3, las instrucciones de limpieza se someten a validación microbiológica per se (necesaria para las áreas de acondicionamiento primario de material termoformado). Como las partes de los equipos que entran en contacto directo con el producto se limpian con agua y se enjuagan con agua desmineralizada (no se utilizan detergentes) y esas partes están dedicadas al producto, la validación se limita exclusivamente a pruebas microbiológicas.

C.4.2.3 Sistemas computarizados críticos para las BPM

Se está implementando un sistema ERP PmiX para la compra, gestión de existencias, controles de IPQC, liberación y abastecimiento para producción (solamente CRNA 2).

C.5 DOCUMENTACIÓN

C.5.1 Disposiciones para su preparación, revisión y distribución

El sistema manual de control de documentos se describe en un procedimiento escrito que incluye el formato estándar y las instrucciones para la identificación de los documentos. La revisión y la distribución de los documentos controlados es responsabilidad del Gerente de Calidad.

El control de los documentos se asegura mediante un código único de identificación, un número de versión y la fecha en que se preparó/se modificó el documento.

Tras la liberación de un lote, los registros de calidad se conservan en CRNA durante 10 años.

C.5.2 Otra documentación referida a calidad de productos

Se utiliza un conjunto de procedimientos operativos estándar (POE) e instrucciones para controlar los diversos sistemas y procesos críticos dentro de CRNA a fin de garantizar que la transformación de los productos se realiza en condiciones óptimas conforme a los requisitos del cliente. Consulte el Manual de Calidad y los Adjuntos.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



C.6 PRODUCCIÓN

6.1 Tipos de productos

La producción en las áreas CRNA 1 y 2 está limitada a las operaciones de transformación para el acondicionamiento secundario y etiquetado exclusivamente. Abarcan las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, vacunas y dispositivos médicos.

La elaboración en el área CRNA 3 incluye el acondicionamiento primario de formas de dosificación farmacéutica sólidas (cápsulas, comprimidos) en acondicionamiento termoformado, y el acondicionamiento secundario y el etiquetado de estos productos.

La licencia de CRNA no permite la manipulación de fármacos derivados de penicilinas, cefalosporinas o fármacos citotóxicos (consulte la sección C.1.2).

6.2 Validación de procesos

Breve descripción de las operaciones de producción

El primer diagrama de flujo del Anexo describe el ciclo de transformación de los productos. Incluye las operaciones de producción que se limitan a (re)acondicionar productos farmacéuticos y al montaje + acondicionamiento de dispositivos médicos y productos farmacéuticos con una máquina termoformadora. El diagrama de flujo es autoexplicativo.

El segundo diagrama de flujo del Anexo describe los procesos de soporte del ciclo de transformación de los productos.

El tercer diagrama de flujo del Anexo presenta el diagrama de flujo general del proceso de acondicionamiento de vacunas llevado a cabo en la Zona C de CRNA 2, y también es autoexplicativo.

A cada pedido de un cliente referido a la transformación de un producto se le otorga un número único de lote, el "número de archivo CRNA", que aparece en todos los documentos de CRNA: la documentación del lote, la factura, la nota de entrega, el certificado de BPM y la identificación del pallet.

Flujo del acondicionamiento secundario en blísters de vacunas

El flujo de los productos en el área de CRNA 2 del edificio de acondicionamiento se describe en el Anexo.

Tras su recepción, los pallets de viales de vacuna aprobados e inspeccionados se trasladan de la sala dedicada de almacenamiento refrigerado de ingreso (2°C-8°C) en CRNA 2 a la línea de acondicionamiento en la zona C de CRNA 2.

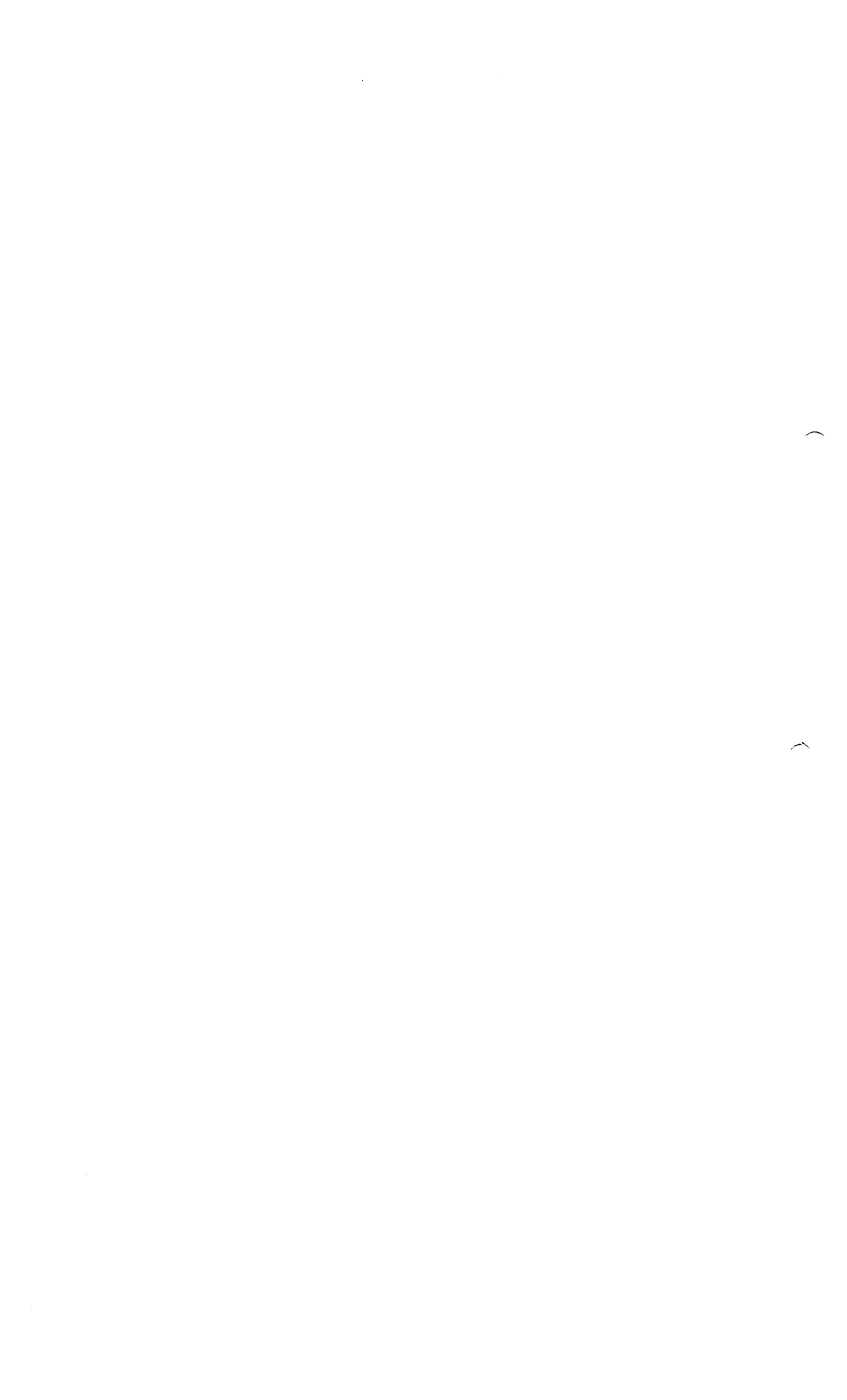
El traslado de la sala refrigerada a las líneas de acondicionamiento se realiza a medida que sea necesario. El área de trabajo se abastece con el producto destinado al acondicionamiento antes de que se inicie la nueva corrida y después de que se complete el despeje de la línea de la corrida anterior.

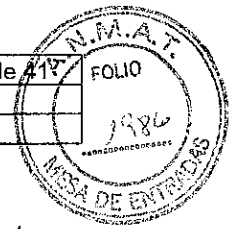
Los viales de vacuna pueden devolverse a la sala dedicada de almacenamiento refrigerado de ingreso (por ejemplo, para su almacenamiento toda la noche) o bien pueden acondicionarse directamente en la línea.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Las vacunas acondicionadas se envían a la sala dedicada de almacenamiento refrigerado de salida y luego a la sala de almacenamiento refrigerado n.º 4.

A cada pedido de un cliente referido a la transformación de un producto se le otorga un número único de lote, el "número de archivo CRNA", que aparece en todos los documentos de CRNA: la documentación del lote, la factura, la nota de entrega, el certificado de BPM y la identificación del pallet.

Breve descripción de la política general de validación de procesos

Un gran porcentaje de las operaciones de acondicionamiento farmacéutico secundario realizadas en CRNA 1 son actividades de manipulación 100% manual. Una capacitación rigurosa en las BPM y en el trabajo aseguran que el producto final cumpla con los requisitos especificados por el cliente.

En las secciones CRNA 2 y 3, la validación del proceso de las operaciones se realiza en varias fases: incluye la calificación de la instalación (IQ), la calificación operativa (OQ) y la calificación del desempeño (PQ) de la sala limpia y de los equipos de acondicionamiento termoformado, la validación de los métodos de despeje de las líneas y de limpieza, la calificación PQ de la producción y los procesos relacionados, y el cumplimiento del producto transformado.

Con cada nuevo producto colocado en blísters, los tres primeros lotes de CRNA se consideran lotes de validación, tal como lo solicitan los clientes.

Calibración, calificación y validación

Están implementados un POE de calibración, calificación y validación, un Plan Maestro de validación (VPM) y una Matriz. Se actualizan con frecuencia anual y son debidamente aprobados por la gerencia senior en la Reunión de Revisión de Gestión ISO 9001 anual. En CRNA 1, la mayoría del trabajo contratado de acondicionamiento secundario farmacéutico es trabajo manual con mano de obra intensiva que no requiere equipos especializados.

La unidad de acondicionamiento secundario CRNA 2 y la unidad de acondicionamiento primario CRNA 3 requieren una calificación/validación más intensivas.

De manera periódica (por lo menos una vez al año), las salas limpias clase 100.000 vuelven a calificarse en cuanto a la eficacia de los filtros HEPA, partículas en suspensión en el aire, velocidad del aire y contaminación microbiológica (aire y superficies). La contaminación biológica de las superficies se monitorea cada tres meses.

Se establecieron una calificación de la instalación (IQ), calificación operativa (OQ) y calificación del desempeño (PQ) de los sistemas de HVAC, los sistemas de monitoreo de la Tº, la HR y la presión (el sistema Darwin/Daqlogger), las alarmas, el sistema de producción de agua desmineralizada, las máquinas termoformadoras y los equipos de control relacionados, y el verificador de fugas del sellado de los blísters.

Con cada nuevo producto que se acondiciona en blísters, los tres primeros lotes (lote de CRNA n.º) se consideran lotes de validación.

Las instrucciones de limpieza de CRNA 3 se están validando.

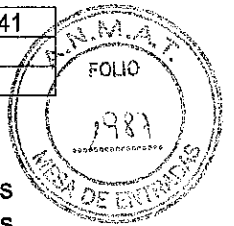
No se requiere otra validación informática o de software.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

SANOFI PÁ TEJUR S. A.



Los registros de calibración y de planificación de la calibración de los dispositivos/sondas de medición de temperatura, humedad relativa y presión, y otros equipos de medición son conservados por el Gerente de Calidad, junto con otros documentos y registros de calificación y validación.

Política de reprocesamiento o reelaboración

En ocasiones excepcionales se autoriza el reprocesamiento o reelaboración. La forma acordada para realizarlo se describe en un procedimiento y se genera un informe de no conformidad cuando se produce el reprocesamiento o reelaboración. En todas las circunstancias, el cliente especifica en el Acuerdo de Calidad si esta situación es aceptable y otorga una autorización antes de cada actividad de reprocesamiento o reelaboración.

6.3 Manejo y depósito de los materiales

Acuerdos para manipular los materiales de inicio, materiales de acondicionamiento, graneles y productos terminados, incluida la toma de muestras, cuarentena, liberación y almacenamiento

Los materiales que CRNA recibe de su contratante son productos a granel (comprimidos y cápsulas), productos terminados que necesitan ser procesados, y componentes individuales necesarios para el acondicionamiento y el montaje.

Control de la elaboración de graneles

Este párrafo no se aplica a las operaciones de producción dentro de CRNA.

Los productos liberados a granel (comprimidos, cápsulas) suministrados por el cliente se someten a inspección visual antes de su acondicionamiento primario. Los productos a granel se almacenan en un área con temperatura controlada en el depósito de CRNA 3 (15°C-25°C). Los números de lote de los productos a granel utilizados en el producto terminado se enumeran en el registro de lote a fin de garantizar su rastreabilidad.

Elementos de acondicionamiento primario

Los rollos de papel, aluminio, material removible y PVC o PVC/PVDC se compran a proveedores farmacéuticos (respectivamente: Südpack, AC-Foliën y Constanztia) y se reciben con un certificado de cumplimiento entregado por el proveedor. CRNA toma muestras de estos materiales hasta la calificación de la toma de muestras en el proveedor, y los analiza al igual que un laboratorio certificado: SGS-Lab Simon.

Sobre la base de los resultados de estos análisis y el certificado de cumplimiento, estos materiales son liberados por la Persona Calificada de CRNA antes de que se utilicen en producción.

El estado de estos elementos primarios se indica mediante etiquetas: una etiqueta naranja que indica "Cuarentena" antes del análisis y la liberación, y una etiqueta verde que indica "Liberado" en los materiales liberados.

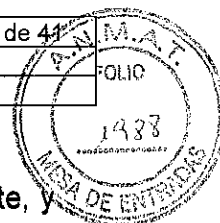
Los números de lote de los elementos del acondicionamiento primario utilizados en el producto terminado se enumeran en el registro de lote a fin de garantizar su rastreabilidad.

Elementos de acondicionamiento secundario

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

YOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANGRE PASTEUR S. A.



Los componentes/materiales son liberados por la Persona Calificada del cliente, y se someten en CRNA a la inspección visual de los operadores de depósito para confirmar su identidad. Son aceptados para su uso por el Responsable de Producción y los operadores de CC antes de dar inicio a las operaciones de acondicionamiento. Una excepción es válida para el acondicionamiento secundario en la Zona C de CRNA 2: Las materias primas y los componentes impresos ingresantes se compran a proveedores farmacéuticos (Chesapeake, Goldprint, Sensitech, Berlingher, Bopack, Reynders, Technopack). Estos materiales, utilizados para el proceso de acondicionamiento y el proceso de la cadena de frío, son recibidos y almacenados en el depósito de CRNA 2, en un área segura dedicada. Están en estado de "Cuarentena" con una etiqueta naranja que indica "Cuarentena", y se les toman muestras, se les realizan análisis de CC y son liberados por la Persona Calificada de CRNA antes de pasar a estado "Liberado" con una etiqueta verde que indica "Liberado" pegada sobre la etiqueta naranja. Los indicadores electrónicos de congelamiento Freeze-tag y los monitores TempTale son analizados por Thermibel y liberados por la Persona Calificada de CRNA.

Los viales etiquetados y las ampollas etiquetadas son liberados por el cliente antes de enviarlos a CRNA para su acondicionamiento. Los componentes identificados y liberados se almacenan en pallets individuales que se trasladan al área de acondicionamiento para su uso inmediato.

Los componentes que ingresan entran al área de acondicionamiento a través de la esclusa de ingreso de materiales. Se trasladan al área de almacenamiento intermedio adecuada próxima al área de trabajo.

Los operadores de Producción y los operadores de CC realizan una verificación del despeje de la línea antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento. Durante tales operaciones, se toman muestras para archivo, si lo solicita el cliente. Los operadores de OQC y el Responsable de Control durante el Proceso tienen la responsabilidad de las verificaciones durante el proceso y la posterior documentación de tales verificaciones en el registro de lote.

Operaciones de acondicionamiento primario y secundario

El acondicionamiento y los controles durante el proceso se describen en un POE, en instrucciones y en la documentación de lote del producto relacionado.

Cada plantilla de registro de lote es aprobada por el Responsable de Producción y por la Persona Calificada antes de su uso en Producción. Las especificaciones de producto del cliente y las instrucciones forman parte del registro de lote.

Cuarentena y liberación de los productos terminados

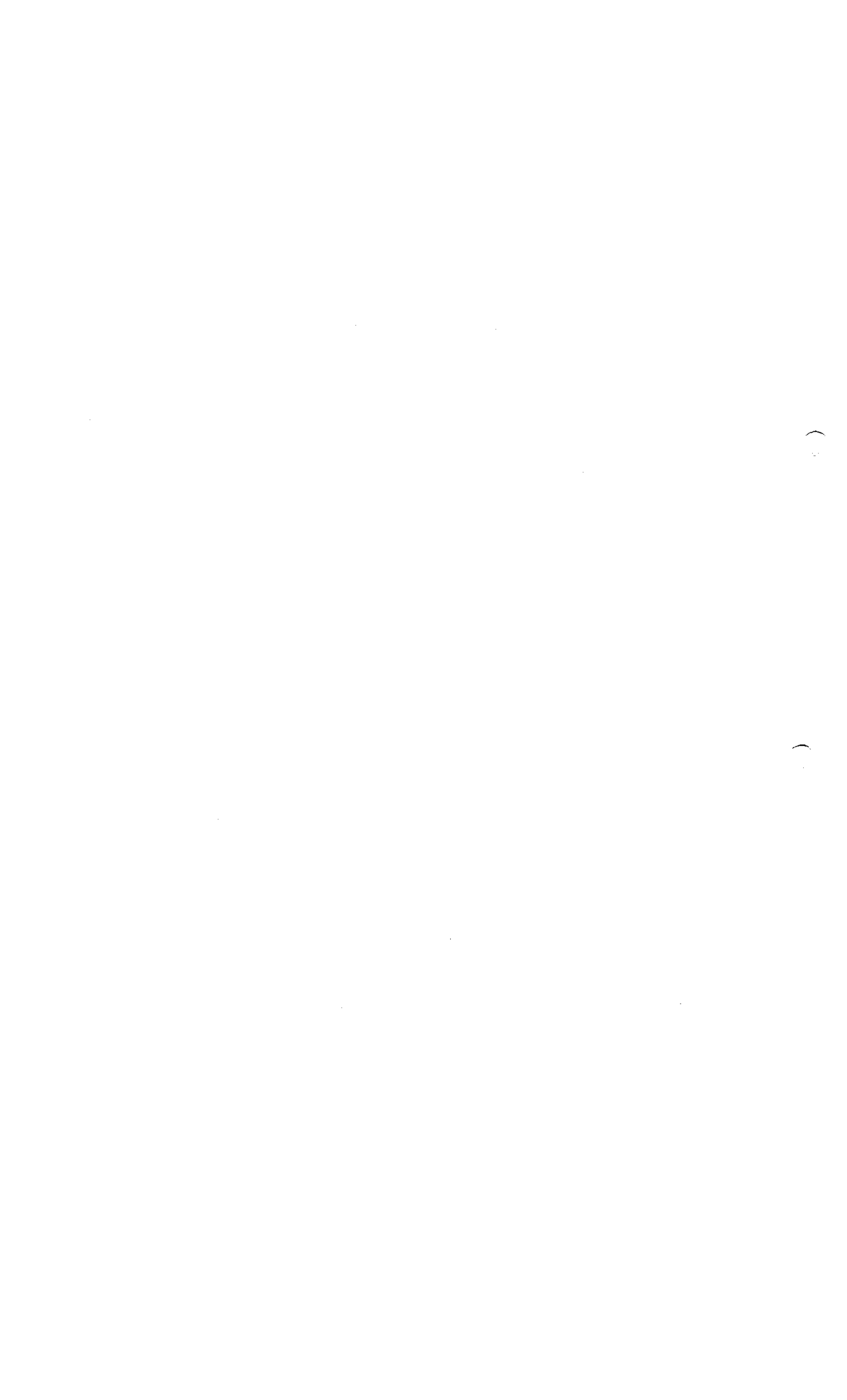
Tras una revisión de los documentos de acondicionamiento, la Persona Calificada libera la transformación del producto. La nota de entrega firmada por la Persona Calificada es la prueba física para el responsable de depósito que establece que la transformación del producto está liberada y lista para despacharse al cliente.

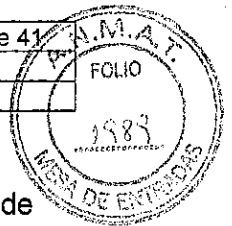
En las operaciones de CRNA 1 y 2, no está prevista una cuarentena entre el momento en que el producto sale del área de producción (y recibe el estado "Terminado") y el momento en que se envía de vuelta al cliente.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





En las operaciones de CRNA 3, está prevista una cuarentena física bajo llave de los productos terminados en el depósito.

Luego de completar el etiquetado y/o acondicionamiento de un lote y después de contabilizar los componentes de etiquetado, los componentes de etiquetado y acondicionamiento no utilizados son destruidos por servicios externos, CVB o Sitta (solamente los rollos completos y no abiertos de etiquetas o los paquetes completos no usados de componentes de acondicionamiento pueden devolverse al almacenamiento).

Los productos terminados salientes, los componentes no utilizados y los productos descartados se cargan por separado en pallets identificados y salen del área en camiones de pallets.

La manipulación y el almacenamiento de materiales y productos en el depósito son administrados por el operador de depósito mediante etiquetas y planillas Excel informáticas aprobadas. Por el momento, está implementado un sistema computarizado ERP para el producto CMO de GSK, y en un futuro próximo se extenderá a todas las operaciones en CRNA 2.

Función de la Persona Calificada

La Persona Calificada supervisa las actividades desde la recepción de los productos hasta la revisión final de los registros de lote y la posterior liberación del lote. Esta liberación certifica que la transformación del producto en CRNA cumple con las especificaciones del cliente y con las reglas de BPM de la UE. No es la liberación final para el mercado, la cual en todos los casos debe ser realizada por la Persona Calificada de la compañía cliente que libera los lotes.

Acuerdos para la manipulación de materiales y productos rechazados

Los productos rechazados se devuelven al cliente o son destruidos por una compañía certificada externa: Sitta (con un certificado). Los materiales impresos (tanto los sobrantes como los vencidos) del proceso de transformación se devuelven al cliente o bien se envían a una compañía certificada externa (CVB Recycling) para su destrucción (también con un certificado).

Estos certificados se conservan en el registro del lote del producto terminado en cuestión.

C.7 CONTROL DE CALIDAD

Actividades del departamento de Control de Calidad y de control durante el proceso

Estas actividades quedan bajo la responsabilidad de la Persona Calificada/el Gerente de CC

Las pruebas de CC de los materiales ingresantes son realizadas en el laboratorio de CC por el MP de CC Responsable bajo la responsabilidad de la Persona Calificada. La Persona Calificada toma muestras legales y las archiva en condiciones conformes a las BPM.

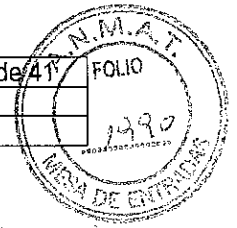
Las actividades de IPQC en CRNA 1 se limitan a la prueba de los atributos mediante inspección visual sin ningún equipo especializado.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Las actividades de IPQC en CRNA 2 y 3 están descritas en la documentación del lote según lo solicitan los clientes. Se realizan pruebas de fuga durante el proceso de colocación en blísters de CRNA 3, siguiendo una instrucción específica para la prueba. Los controles durante el proceso son realizados y documentados por los operadores de CC y verificados por el Responsable de IPQC. Esta persona también realiza y documenta las verificaciones puntuales según lo solicite el cliente.

Las pruebas de fuga de los blísters se realizan durante el proceso de colocación en blísters, siguiendo una instrucción específica para la prueba. Estos resultados de prueba también forman parte del registro de lote.

El Responsable de IPQC también verifica el cumplimiento operativo de las BPM y brinda capacitación práctica y básica de actualización sobre las BPM a los operadores de Producción y los operadores de CC.

Estas sesiones de capacitación quedan documentadas.

C.8 DISTRIBUCIÓN, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO

C.8.1 Descripción de las prácticas de almacenamiento y distribución

Los productos se envían solamente a las instalaciones o los centros de distribución de los titulares de licencia de elaboración farmacéutica (clientes) para los cuales CRNA ha verificado la licencia farmacéutica como parte del Acuerdo de Calidad firmado con los clientes.

El acceso al depósito solamente es posible luego de que el representante de la transportista se anuncia en recepción o directamente en la entrada. La plataforma especial en la cual los camiones cargan o descargan los productos también los protege contra factores externos.

La temperatura del área de almacenamiento del depósito se monitorea de forma continua. La decisión de no instalar un sistema de aire acondicionado en los depósitos está basada en datos históricos y en el plano de las áreas de depósito. Están instalados sistemas locales de calefacción del aire para entibiar el aire en las áreas de depósito de CRNA 1, CRNA 2 y CRNA 3 si la temperatura baja de los 15 °C. El depósito de CRNA 3 cuenta con un área especial dedicada para el almacenamiento con temperatura controlada de productos a granel (15 °C ~ 25 °C).

Un total de cuatro áreas de almacenamiento refrigerado están disponibles en toda la planta de CRNA. La temperatura de la cadena de frío se monitorea continuamente mediante sondas calibradas. El sistema cuenta con una función de alarma en una computadora central (instalado y calificado por YOKOGAWA) cuando la temperatura se encuentra fuera de los rangos predefinidos de temperatura de 2 °C a 8 °C. Esta alarma está vinculada con un sistema de monitoreo externo de alarma (instalado y calificado por MECOTEC/YOKOGAWA). Una compañía externa de seguridad, ESC, realiza una vigilancia de estas alarmas durante las 24 horas y avisa al CEO por teléfono cuando se activa una alarma.

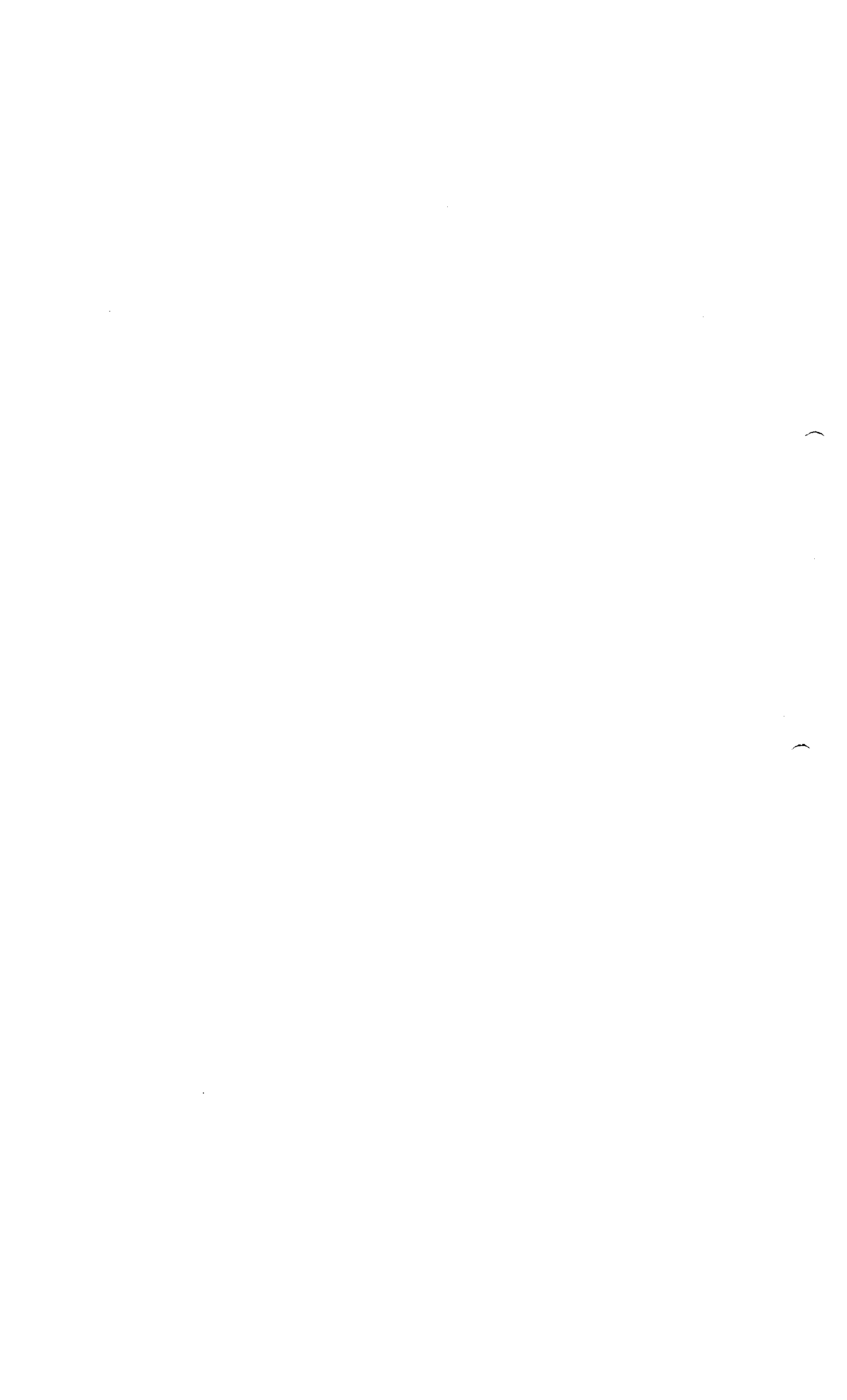
Existe un plan de emergencias que describe las acciones que deben seguirse en caso de que se registre una interrupción de la cadena de frío (corte de electricidad).

El sistema de estanterías de pallets (de hasta 4 niveles) transforma la superficie disponible de los depósitos de CRNA 1 y 2 en un área de almacenamiento para

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





aproximadamente 500 euro-pallets. En el depósito de CRNA 3, pueden almacenarse aproximadamente 800 euro-pallets.

El estado de los productos en el área de depósito se visualiza mediante etiquetas de color (amarillo: "falta tratar", azul: "terminado") que permite diferenciar entre los productos ingresantes y salientes. La nota de entrega firmada de CRNA es la prueba de que el producto fue liberado internamente por la Persona Calificada y está listo para su envío.

Para el transporte B2B de productos reelaborados por CRNA se utilizan transportistas dedicados. Los transportistas están bajo la responsabilidad del cliente. Una excepción es el transporte en almacenamiento frío desde CRNA hasta el centro de distribución del cliente de vacunas (sólo devolución), que es realizado por la compañía MOVIANTO en camiones calificados. Los camiones de MOVIANTO son verificados por CRNA (Tº, cierre) antes de que salgan de la planta para evitar problemas de calidad e impedir que los productos del cliente caigan en la cadena de suministro ilegal.

El transporte de productos que serán transformados por CRNA y la devolución de los productos transformados al cliente están bajo la responsabilidad de este último.

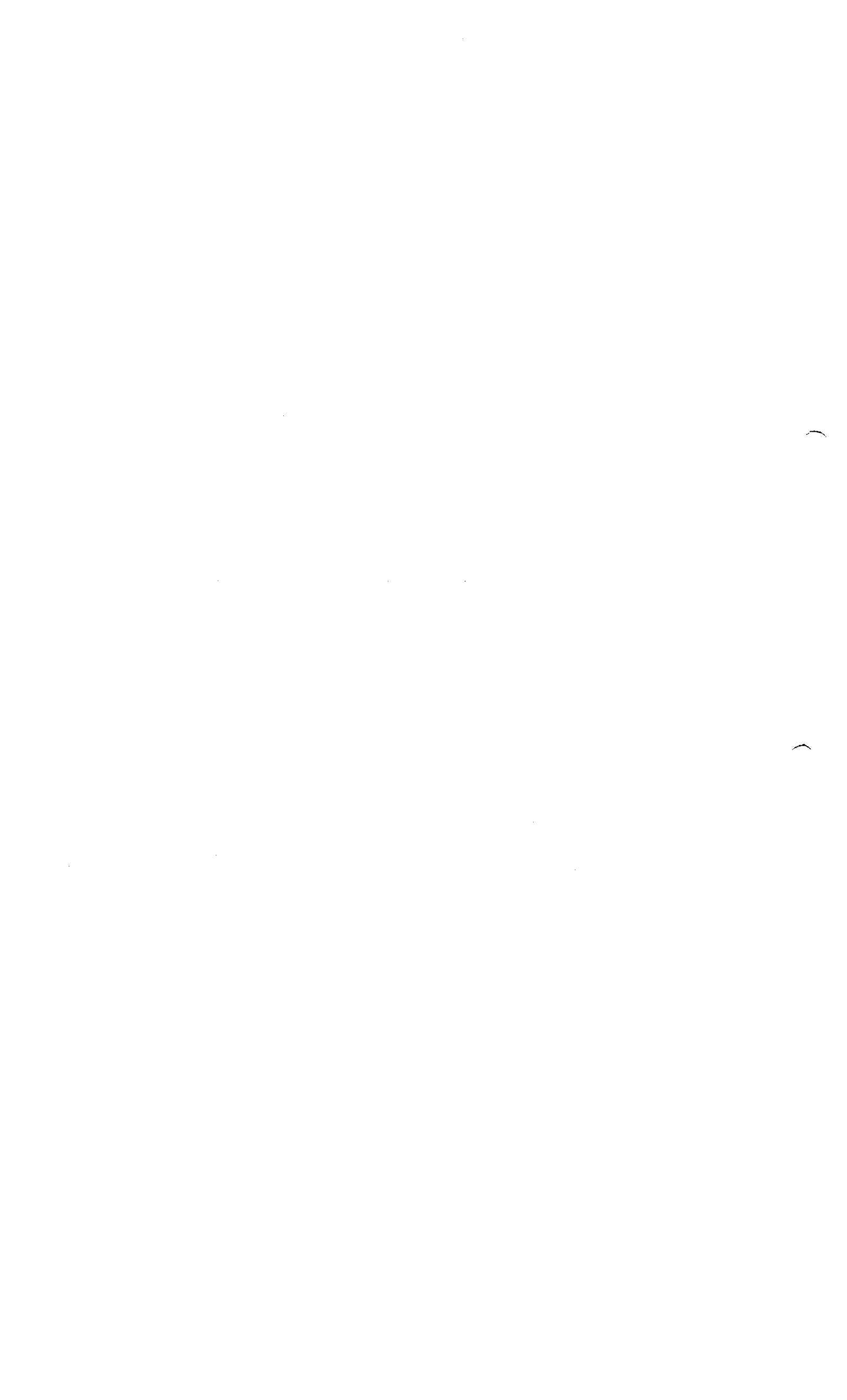
La distribución de los productos terminados a los usuarios finales también está fuera del alcance de la responsabilidad de CRNA.

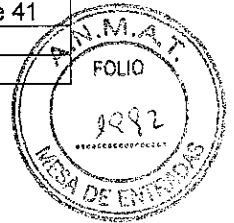
Todos los movimientos (productos ingresantes y salientes) a nivel de depósito quedan registrados en una bitácora por el responsable de depósito. Dado que los productos de un cliente por lo general son transportados con un camión específico cuyo tamaño está adaptado al número de pallets, el orden de despacho LIFO (último en ingresar, primero en salir) no resulta de importancia crítica.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





C.8.2 Reclamos, productos defectuosos y retiro de productos del mercado

Reclamos

Un procedimiento escrito sobre reclamos trata sobre todos los reclamos referidos a características de la calidad de los productos por las cuales es responsable CRNA.

El registro, la clasificación y la investigación de los reclamos ingresantes son responsabilidad de la Persona Calificada y del Gerente de Calidad. El sistema de documentación permite la total rastreabilidad de las operaciones de acondicionamiento y montaje realizadas en CRNA.

Los informes escritos sobre reclamos de producto son elaborados por la Persona Calificada en colaboración con el Gerente de Calidad. Estos informes se guardan en un archivo en la oficina de Garantía de Calidad. Se archiva una copia del informe en los registros de lote y otra copia se envía al cliente.

El informe escrito sobre reclamos es revisado junto con la gerencia y con producción. De ser necesario, se da inicio a sesiones extra de capacitación como acción preventiva para reducir la probabilidad de que ocurra este problema en operaciones futuras.

Los registros de reclamos son archivados por el Gerente de Calidad. Tales registros se conservan 10 años.

Productos defectuosos: se comunican al cliente en el registro de lote del cliente.

Retiro de productos del mercado

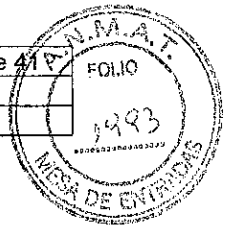
El retiro de productos del mercado es responsabilidad del otorgante del contrato de un producto que haya sido "transformado" por CRNA.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito





C.9 AUTOINSPECCIÓN

Inspecciones realizadas por las autoridades sanitarias belgas

Auditoría ISO 9001 realizada por BVQI/Bureau Veritas

Sistema de autoinspección

El sistema de autoinspección asegura que los aspectos críticos de las operaciones de CRNA son evaluados respecto de los procedimientos documentados.

La efectividad del sistema de calidad implementado puede medirse por el número de no cumplimientos.

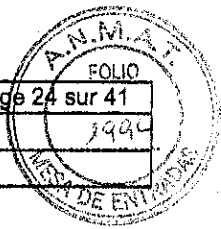
Un procedimiento escrito de auditoría interna define la frecuencia y los temas de la auditoría interna y la autoinspección. Dado que somos un subcontratista B2B, las operaciones de CRNA son examinadas periódicamente en auditorías de calidad por nuestros contratantes (o clientes). Entre las acciones de seguimiento de una auditoría (cualquiera sea su origen) se encuentran la nueva capacitación de los operadores de producción, los operadores de CC o cualquier otro personal involucrado. Las acciones correctivas y preventivas como parte de una auditoría externa o una auto inspección con mucha frecuencia dependen de la nueva capacitación del personal.

CONFIDENCIAL

No se permite su reproducción ni su distribución sin autorización por escrito


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





**APPENDIX 1
COPY OF VALID MANUFACTURING AUTORISATION**

Authorisation N° 1454H in annex

EUDRA GMP Certificate

ISO9001:2008 Certificate

APPENDIX 2

**NO CRNA DOSAGE FORMS MANUFACTURED, ONLY SUBCONTRACTING
OPERATIONS FOR OTHER PHARMACEUTICAL COMPANIES**

APPENDIX 3

LIST OF AGENCY GMP INSPECTIONS DURING THE LAST FIVE YEARS

11/06/2009: EU AFMPS (Belgium) for inspection of CRNA 1 & CRNA 2

03/05/2012: EU AFMPS (Belgium) for inspection of CRNA 1 & CRNA 2

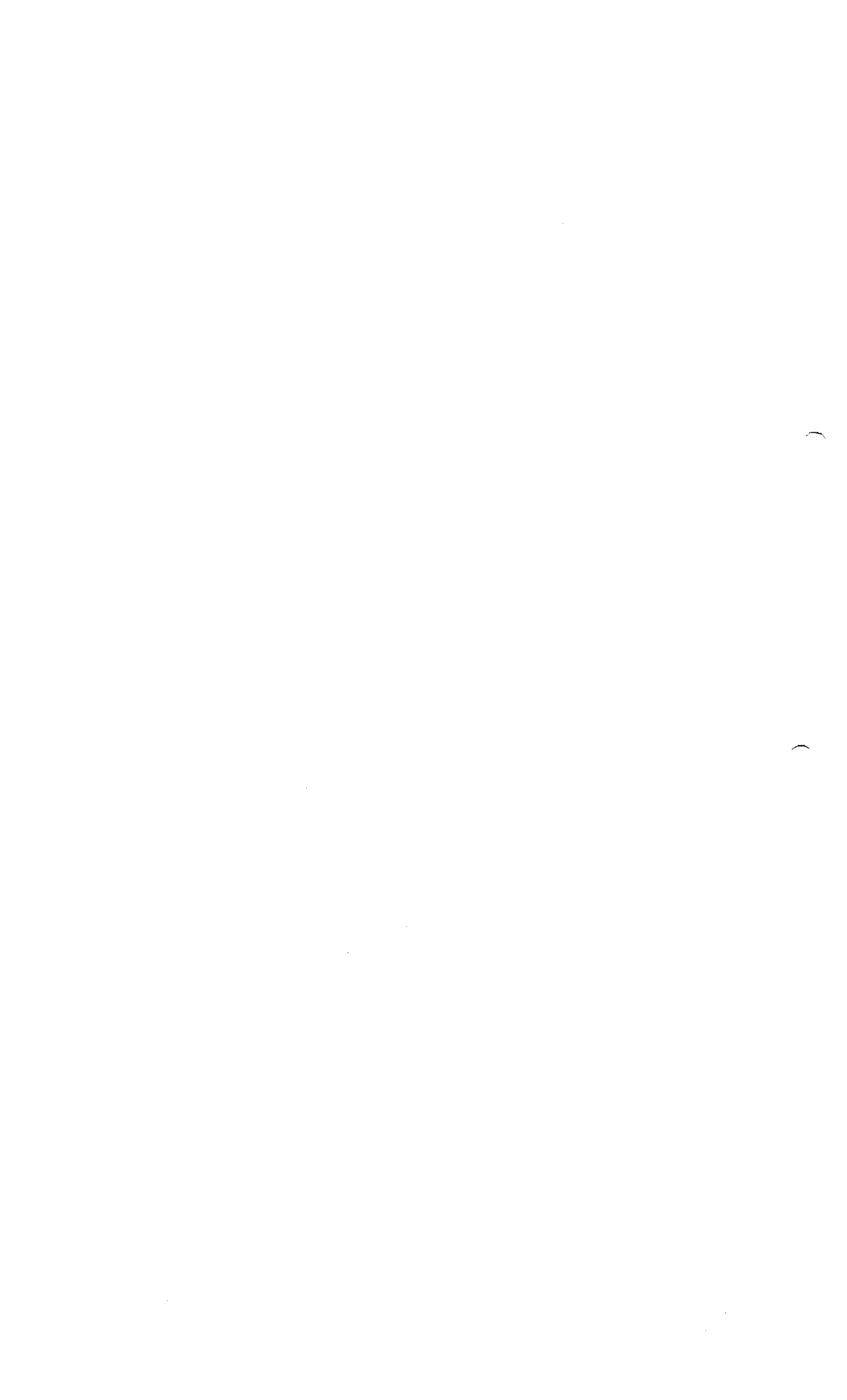
18/03/2010: EU AFMPS (Belgium) for inspection of CRNA 3


ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

CONFIDENTIAL Document ID: RA_1354789
 no reproduction or distribution without written approval Document Version: 1.0

Access date: 09 juin 2016 10:51:35





Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé

Département Industrie
DG INSPECTION

**CENTRE DE RECHERCHES ET
DE NOUVELLES APPLICATIONS SA
(C.R.N.A. SA)**

A l'attention de M. J. Martin

Route de Heppignies - Z.I. de Heppignies

6220 FLEURUS

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉP

NOS RÉP

FAQQALG

DATE

09-03-2011

ANNEXE(S)

CONTACT

A. LIMBOURG

TSL

32 2 524 82 99

FAX

32 2 524 83 01

E-MAIL

Anniek.limbou@fmgz.be

Objet: autorisation n°1454H -V & IMP

Madame, Monsieur,

Je vous prie de trouver ci-joint la nouvelle version de votre autorisation.
Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

A. LIMBOURG 

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Eurostation II
Place Victor Horta 40/40
1060 Bruxelles
www.afmps.be

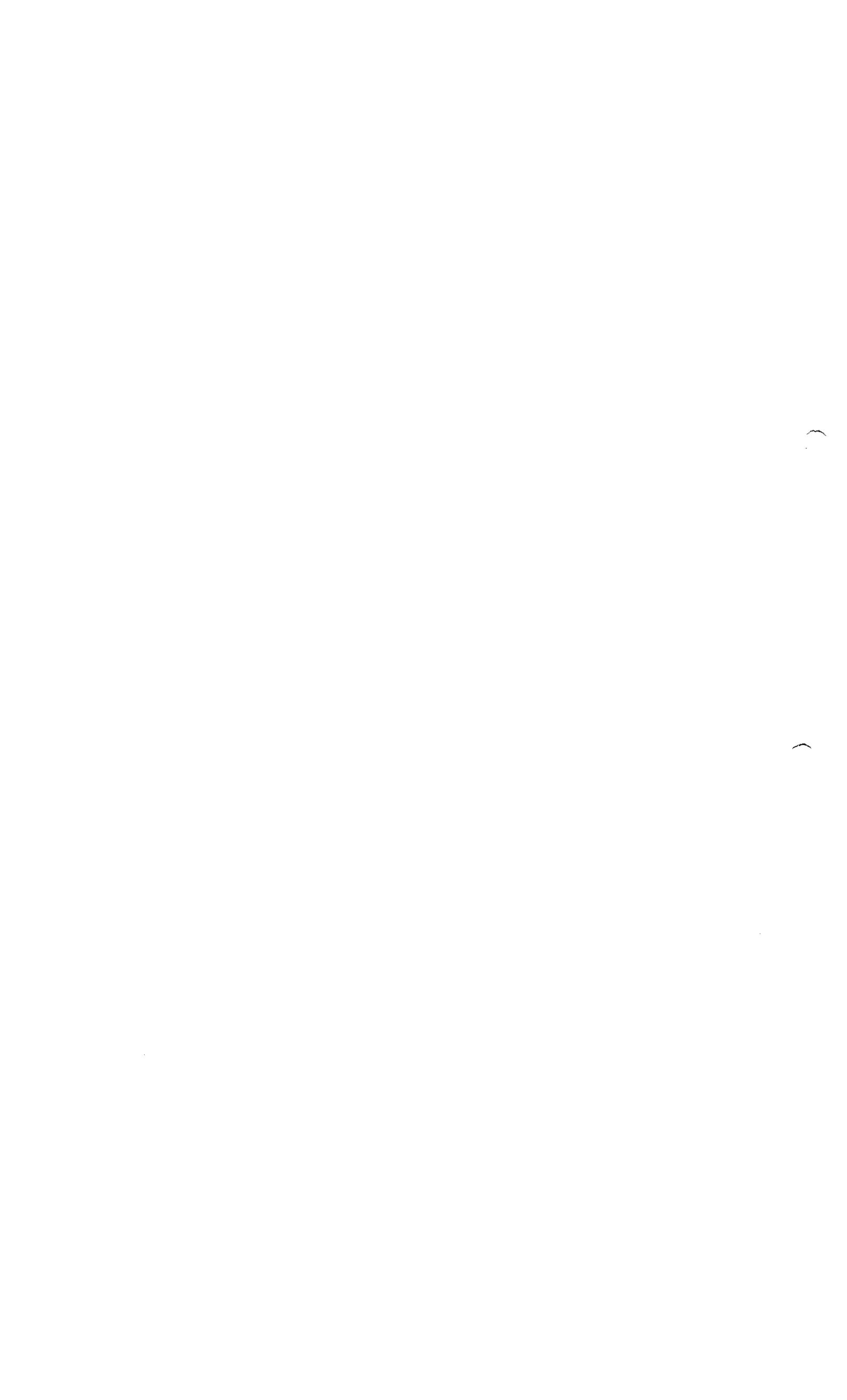

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

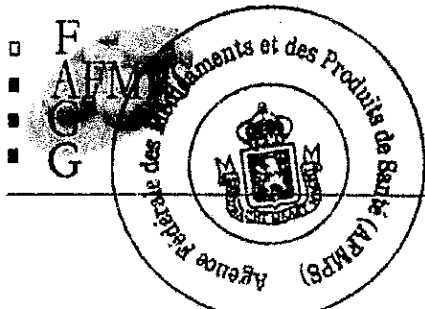
Accessed by: KOROGHLI Lydia

Document ID: RA_1354789

Document Version: 1.0

Access date: 09 juin 2016 10:51:35



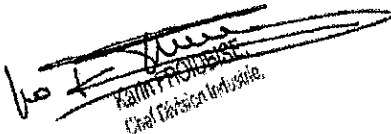


02-08-2011

EUROSTATION II
Place Victor Horta 40/40
1060 BRUXELLES (BELGIUM)
<http://www.afmps.be>



AUTORISATION DE FABRICATION / D' IMPORTATION

1. Numéro d'autorisation 1454 H
2. Nom du détenteur de l'autorisation CRNA SA
3. Adresse(s) du ou des sites de fabrication/ d'importation CRNA, Zoning Industriel d'Heppignies 1, Fleurus, Hainaut, B-6220, Belgique
4. Adresse légalement enregistrée du détenteur de l'autorisation Zoning Industriel d'Heppignies 1, Fleurus, Hainaut, B-6220, Belgique
5. Périmètre de l'autorisation et formes pharmaceutiques ANNEXE 1 et/ou ANNEXE 2
6. Base légale de l'autorisation Art. 40 de la Directive 2001/83/CE
7. Nom du cadre responsable de l'autorité compétente de l'état membre accordant l'autorisation de fabrication Mr Xavier De Cuyper
8. Signature 
XAVIER DE CUYPER
Chef Service Industrie
9. Date 2011-03-09
10. Annexes jointes Annexe 1 et/ou Annexe 2
Annexes facultatives si nécessaire :
Annexe 3 (Adresses du ou des sites de fabrication en sous-traitance)
Annexe 4 (Adresses des laboratoires sous-traitants)
Annexe 5 (Nom de la personne habilitée)
Annexe 6 (Nom des personnes responsables)
Annexe 7 (Date de l'inspection suite à laquelle l'autorisation a été accordée, périmètre de la dernière inspection)
Annexe 8 (Produits fabriqués/ importés autorisés)



EudraGMP en ligne, Clé de référence: 7978

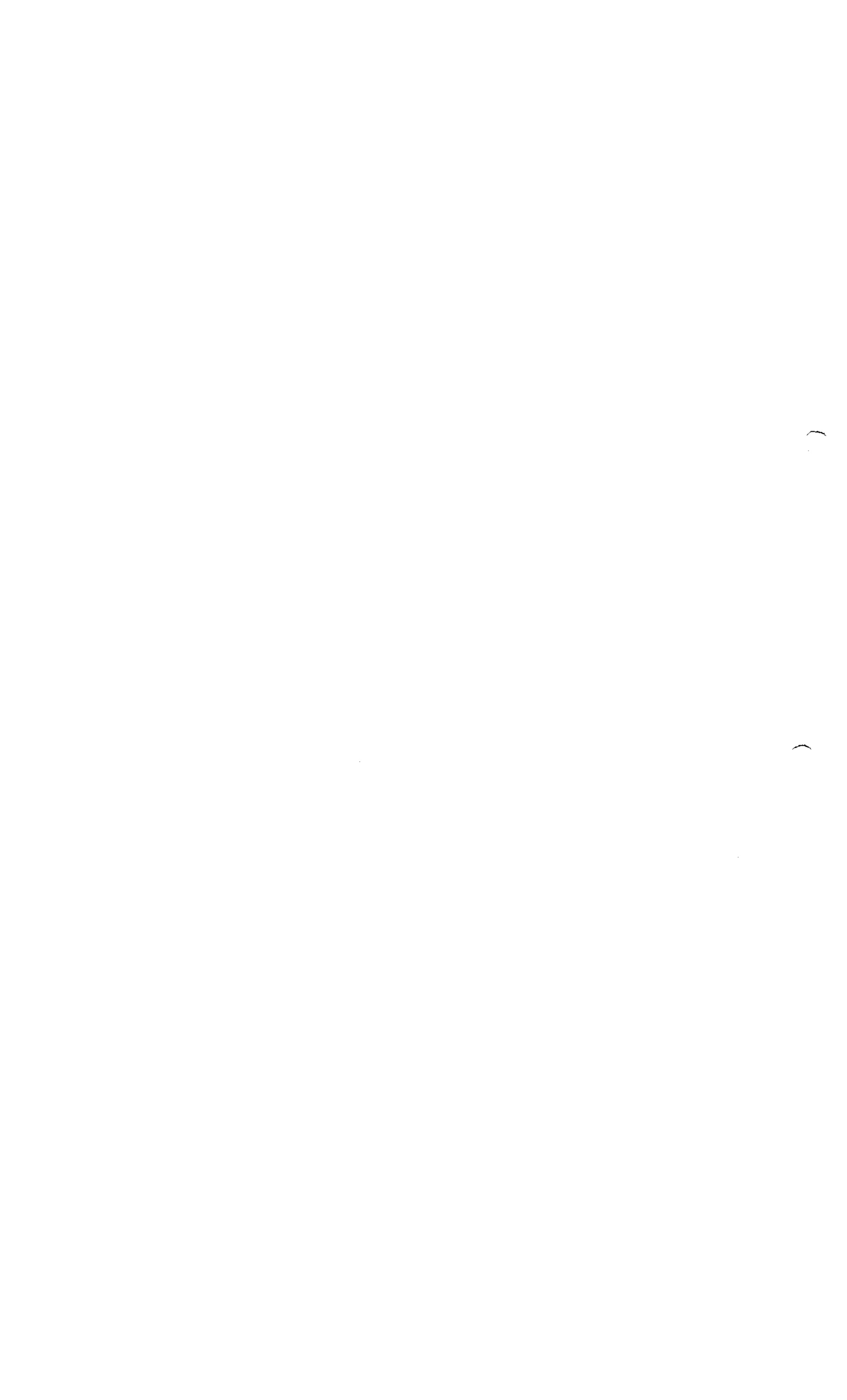
ROXANA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI RASTEUR S. A.

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Document ID: RA_1354789

Document Version: 1.0

Access date: 09 juin 2016 10:51:35



**PERIMETRE DE L'AUTORISATION****ANNEXE 1**

Nom et adresse du site : CRNA, Zoning Industriel d'Heppignies 1, Fleurus, Hainaut,
B-6220, Belgique

Médicaments humains

Opérations Autorisées
Opérations de fabrication. (voir partie I)

Partie 1 - Opérations de fabrication.

- les opérations de fabrication autorisées incluent la fabrication totale ou partielle (y compris toutes sortes de processus de division, conditionnement et présentation), la libération et la certification de lots, l'importation, la détention et la distribution de formes pharmaceutique spécifiques, sauf mention contraire;
- les tests de contrôle de qualité et/ou les activités relatives à la libération et la certification de lots sans opérations de fabrication doivent être spécifiés dans les parties concernées;
- si la firme s'occupe de la fabrication de produits qui ont des exigences particulières comme les radiopharmaceutiques, ou les produits qui contiennent des pénicillines, des sulfonamides, des cytostatiques, des céphalosporines, des substances ayant une action hormonale ou d'autres substances actives potentiellement dangereuses, ceci devra être spécifié dans les types de produit et les formes pharmaceutiques concernées.

1.5	Emballage uniquement.
	1.5.1 <i>Emballage primaire.</i> 1.5.1.1 Capsules, coque dure. 1.5.1.13 Comprimés.
	1.5.2 <i>Emballage secondaire.</i>

Restrictions ou remarques clarificatrices éventuelles liées au périmètre de ces opérations de fabrication

A l'exception des conditionnements de cytostatiques, de pénicillines et de céphalosporines.

With the exception of packaging of cytostatics, penicillins and cephalosporins.



EudraGMP en ligne, Clé de référence: 7978

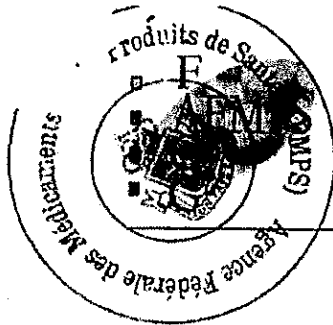
Sig 1
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Accessed by: KOROGHLI Lydia

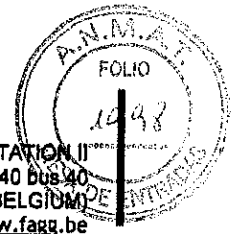
Document ID: RA_510789 PASTEUR S. A.
Document Version: 1.0

Access date: 09 juin 2016 10:51:35





16 JUNI 2011



EUROSTATION II
Victor Hortaplein 40 bus 40
1060 BRUSSELS (BELGIUM)
<http://www.fagg.be>

**Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten -
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé**

CERTIFICATE NUMBER: BE/2009/017

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended
The competent authority of Belgium confirms the following:
The manufacturer: **CRNA**
Site address: **Zoning Industriel d'Heppignies 1, Fleurus, Hainaut, B-6220, Belgium**
Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing
authorisation no. **1454** in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following
national legislation:
Article 12 bis, § 1 of the Law of 25th March 1964 related to the Medicinal Products

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on
2009-06-11, it is considered that it complies with :

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and
should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date
of that inspection, after which time the issuing authority should be consulted. This certificate is valid only
when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified with
the issuing authority.

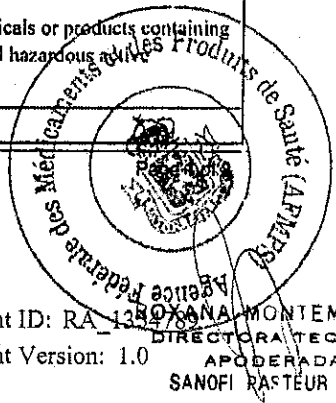
Part 2

Human Medicinal Products

1 Manufacturing Operations
- authorised manufacturing operations include total and partial manufacturing (including various processes of dividing up,
packaging or presentation), batch release and certification, storage and distribution of specified dosage forms unless informed to the
contrary;
- quality control testing and/or release and batch certification activities without manufacturing operations should be specified under
the relevant items;
- if the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing
penicillin, sulphonamides, cytotoxics, cephalosporins, substances with hormonal activity or other potential hazardous active
ingredients this should be stated under the relevant produce type and dosage form;

1.5 Packaging only

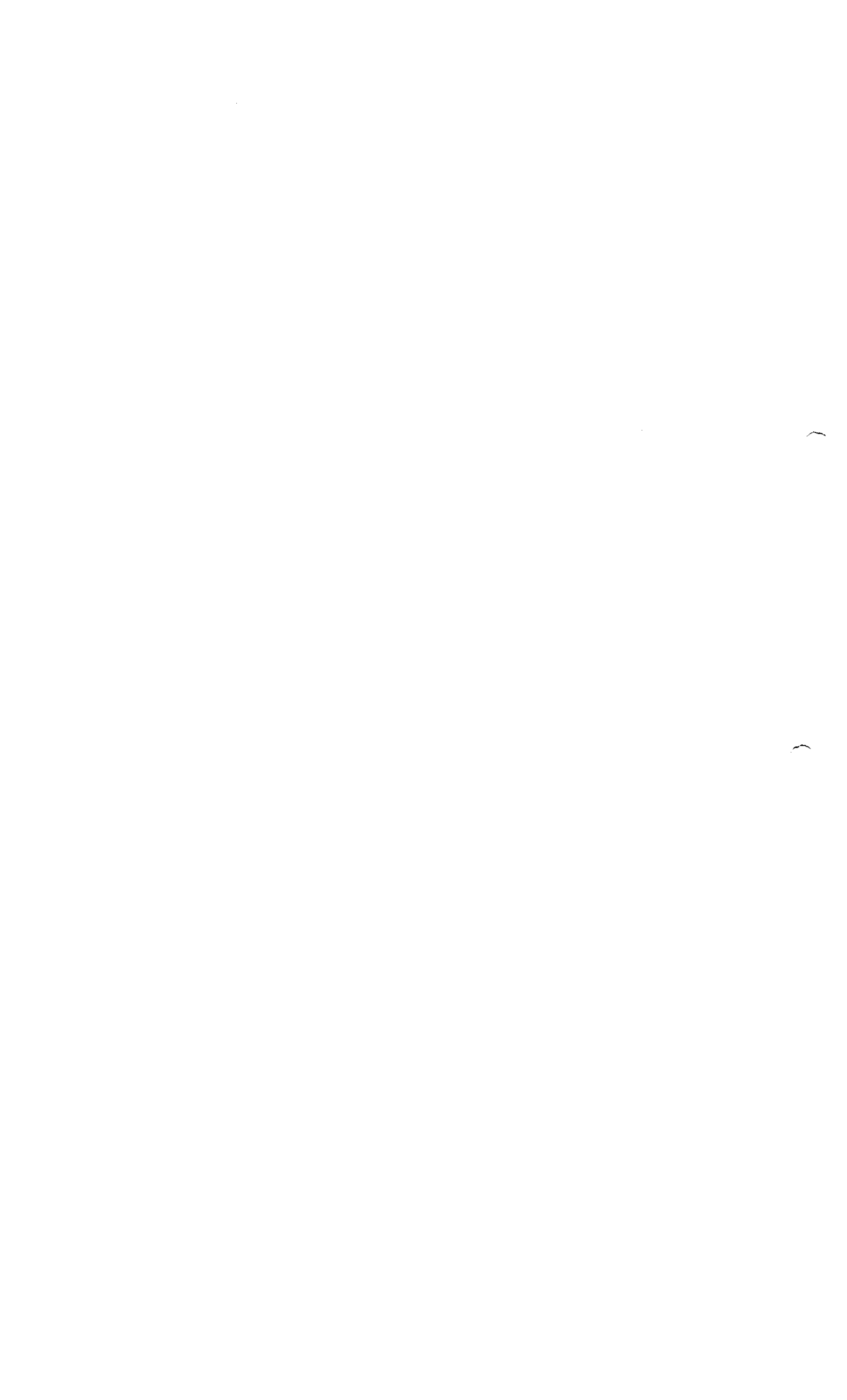
Online EudraGMP, Ref key: 10540 Issuance Date: 2010-03-22 Signatory: Mr X. D. Cuyper



Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:51:35

Document ID: RA_13978ANA_MONTEMILONE
Document Version: 1.0
DIRETORIA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





	1.5.2 Secondary packing
--	-------------------------

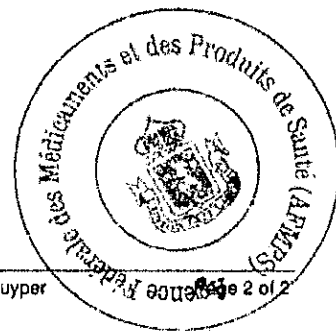
Any restrictions related to the scope of this certificate :

CRNA does not release transformed (secondary packaged) batches to the market, this is the responsibility of the Qualified Person of the contract giver.

2010-03-22

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority of Belgium

Mr Xavier De Cuyper
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten - Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé
Tel: +32 2 5248400
Fax: +32 2 5248003



Online EudraGMP, Ref key: 10540

Issuance Date: 2010-03-22

Signatory: Mr X. D. Cuyper

Page 2 of 2

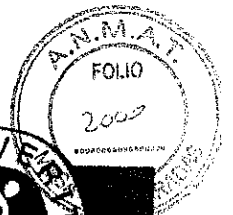
Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 09 juin 2016 10:51:35

Document ID: RA_1354789
Document Version: 1.0
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



BUREAU VERITAS
Certification



Certification

Awarded to

CRNA sa

Zoning Industriel Heppignies - Avenue d'Heppignies
6220 FLEURUS, Belgium

Bureau Veritas Certification certify that the Management System of the above organisation has been audited and found to be in accordance with the requirements of the management system standards detailed below

STANDARD

ISO 9001:2008

SCOPE OF SUPPLY

Primary blister packaging of pharmaceutical solid dosage forms.
Secondary packaging and assembly of pharmaceutical products and medical devices.

Original Approval Date: 21/02/2005

Subject to the continued satisfactory operation of the organisation's Management System, this certificate is valid until: 28/12/2013

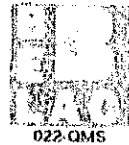
To check the validity of this certificate please call +32 (0)3 247 94 00.

Further clarification regarding the scope of this certificate and the applicability of the management system requirements may be obtained by consulting the organisation

Certificate Number: BE006279-1 Date: 31/01/2011

Dirk Reynaert - Local Technical Manager

Managing office: Bureau Veritas Certification (Belgium) NV/SA - Mechelsesteenweg 128-136 - B-2018 - Antwerp, Belgium
Issuing office: Bureau Veritas Certification (Belgium) NV/SA - Mechelsesteenweg 128-136 - B-2018 - Antwerp, Belgium



Document ID: RA_1354789

Document Version: 1.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

