

4.3 Llenado, etiquetado y acondicionamiento

La Gerencia de Llenado, etiquetado y acondicionamiento tiene la responsabilidad de desarrollar e implementar sistemas, procesos y procedimientos compatibles con las GMP vigentes y asegurar que las operaciones cumplan con este CQR para minimizar/eliminar la contaminación con partículas, contaminación cruzada, sustitución y mix-up de productos.

5 REQUERIMIENTOS

5.1 Instalaciones y equipos

Las instalaciones, equipos y condiciones ambientales de las áreas de acondicionamiento deben ser adecuados para el producto que se acondiciona.

Las líneas de acondicionamiento deben estar equipadas con sistemas de control para evitar riesgos de mix-up de productos. Estos sistemas deben estar calificados y controlarse durante las operaciones de acondicionamiento.

Además, debe efectuarse una verificación periódica de la funcionalidad de estos sistemas a fin de comprobar su idoneidad para usarse en la producción y evitar los desvíos del proceso.

En las operaciones de llenado, etiquetado y acondicionamiento podrán usarse equipos automáticos, mecánicos o electrónicos, u otros tipos de equipos, incluidas computadoras o sistemas relacionados, que cumplan una función de manera satisfactoria. Si se utiliza este tipo de equipos de esta manera, deberán someterse a calibraciones, inspecciones o verificaciones de rutina conforme a un programa escrito diseñado para asegurar un funcionamiento adecuado. Deberán llevarse registros escritos de estas verificaciones de calibración e inspecciones.

5.2 Componentes y materiales de acondicionamiento impresos

5.2.1 Almacenamiento

Los componentes y materiales de acondicionamiento impresos deberán almacenarse en condiciones controladas con acceso controlado a fin de evitar su uso no autorizado, contaminación, mix-up o cualquier circunstancia que pudiera alterarlos. Deben existir medidas de seguridad que tomen en cuenta el tipo de componente y material de acondicionamiento impreso. Por lo menos para las etiquetas deberán implementarse medidas de seguridad adicionales tales como áreas cerradas bajo llave dentro de áreas restringidas.

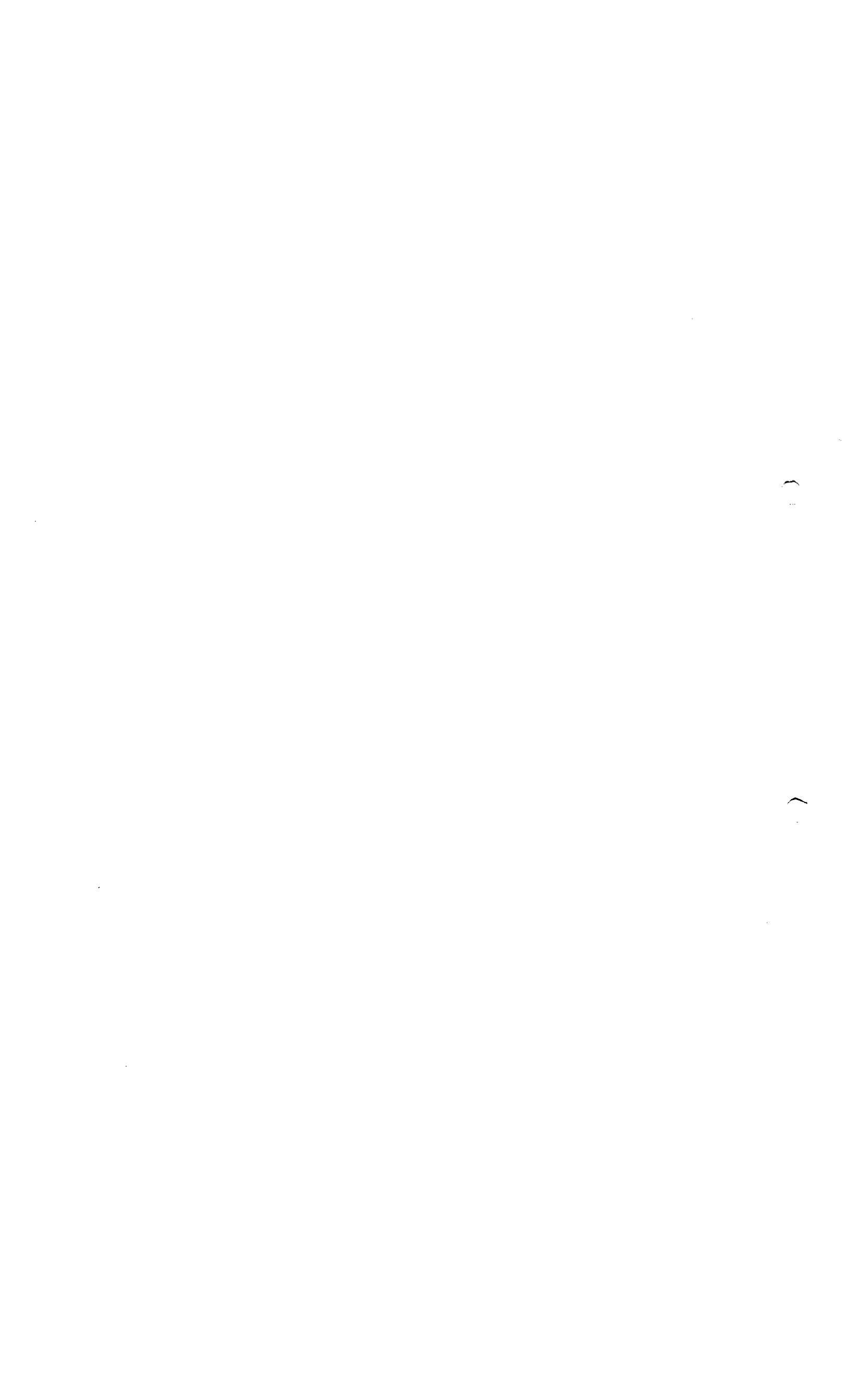
Deberán existir procedimientos para la emisión, utilización y devolución, destrucción, reconciliación, trazabilidad y almacenamiento de estos componentes y materiales de acondicionamiento impresos.

Información confidencial/propietaria
Página 6 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros de ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

UXANA MONTEMLUNE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DUJINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A



5.2.2 Toma de muestras y pruebas

Deberán existir procedimientos por escrito que describan con suficiente detalle la recepción, identificación, manejo, muestreo, examen y/o pruebas de las etiquetas y los materiales de acondicionamiento; tales procedimientos escritos deberán respetarse. Deberán tomarse muestras representativas de las etiquetas y los materiales de acondicionamiento, que se examinarán o analizarán en el momento de la recepción y antes de usarse en el acondicionamiento o etiquetado de un producto farmacéutico.

5.2.3 Identificación y condiciones de uso

Todos los componentes deberán tener un número único de material que los identifique, tomando en cuenta sus características y especificaciones (p.ej. dimensiones, materia prima, información impresa, etc.). Estos números de material constarán en el registro de acondicionamiento de lote.

El estado y la cantidad de todos los componentes deberán ser identificables en un sistema de información adecuado. Deberá implementarse un procedimiento para utilizar estos componentes de modo de evitar el uso de componentes en cuarentena.

Toda etiqueta y material de acondicionamiento que cumpla con especificaciones escritas adecuadas deberá ser aprobado y liberado para su uso. Toda etiqueta y material de acondicionamiento que no cumpla con tales especificaciones deberá rechazarse para evitar que se use en operaciones para las cuales no es adecuado. En este caso, los componentes rechazados se identificarán y controlarán bajo un sistema de cuarentena diseñado para evitar que se usen en operaciones de elaboración o procesamiento para las cuales no son adecuados.

5.2.4 Condiciones de producción

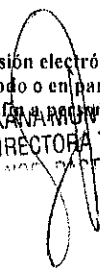
Los componentes de acondicionamiento que se conserven antes de su uso en la producción deberán almacenarse en un área designada adecuada, a fin de evitar mix-up entre lotes (p.ej. pallets, cajas, bolsas, etc.).

Los recipientes utilizados en la operación de llenado deberán estar limpios antes de usarse en las líneas de llenado. Deberá prestarse atención a evitar y eliminar cualquier contaminante físico como fragmentos de vidrio, polvo y partículas de metal.

Los componentes, recipientes para el producto farmacéutico y cierres aprobados para su uso se rotarán de modo que se use primero el stock aprobado hace más tiempo. Se permiten los desvíos de este requerimiento si son temporales y adecuados.

Información confidencial/propietaria
Página 7 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a nadie en forma alguna, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.


DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


SANOFI PASTEUR S.A.



5.3 Operaciones de acondicionamiento

5.3.1 Especificaciones de producción

Todas las operaciones de acondicionamiento deben controlarse (p.ej. llenado, inspección visual, etiquetado, acondicionamiento, reacondicionamiento, reetiquetado).

Las operaciones de acondicionamiento deben validarse. Cualquier cambio significativo, como modificaciones en los equipos, introducción de nuevos sistemas o actualización de programas controlados, deberá administrarse a través del proceso de Control de Cambios, incluida cualquier validación o consideración de calificación.

Deberá existir un registro maestro de acondicionamiento detallado y específico para cada producto farmacéutico acondicionado.

Antes de la producción, deberá haber un sistema que verifique el uso de los componentes de acondicionamiento y el producto a granel correctos en las operaciones de acondicionamiento.

Deberán existir procedimientos que aseguren el control y la segregación de materiales y productos durante las diversas etapas de las operaciones de acondicionamiento.

5.3.2 Control de las operaciones de acondicionamiento

Las operaciones de acondicionamiento de productos distintos deben contar con una separación física. Si se utilizan áreas o líneas de producción en forma parcial, deberán implementarse sistemas adecuados para evitar cualquier contaminación entre las operaciones de producción y los lotes.

Deberá realizarse una liberación de línea o de área verificado y documentado antes y después de cada operación de acondicionamiento, el cual se documentará mediante el uso de checklists. Además de la operación de liberación de línea de productos y materiales de acondicionamiento, todos los elementos específicos del lote, como blocks impresos que contengan datos variables de lotes, deberán retirarse de la línea. Cuando se empleen impresoras electrónicas programables, como impresoras láser, de chorro de tinta o de transferencia térmica, deberán existir controles para asegurar que se retire el archivo de lote que contiene los datos variables relacionados.

Deberá existir un registro de producción de lote detallado y específico para cada lote de producto farmacéutico acondicionado. Deberá incluir información completa relacionada con la producción y el control de cada lote.

Deberá haber controles continuos durante el proceso de las operaciones de acondicionamiento comprendidas en el registro de lote que incluyan la documentación de la verificación de los equipos controlados electrónicamente (como balanza verificadora, escáner, videocámara, etc.).

Información confidencial/propietaria
Página 8 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

UXXIVIA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
AUTORIZADO
SANOFI PASTEUR S.A.



5.3.3 Requerimientos de trazabilidad

Cuando se necesite utilizar materiales impresos en forma autónoma con datos variables (p.ej. número de lote, fecha de vencimiento), deberán existir procesos de control específicos y documentación de modo que no se utilicen materiales impresos que contengan información incorrecta.

La información impresa sobre los materiales de acondicionamiento debe ser legible, indeleble y resistente a la decoloración o el borrado por lo menos durante la vida útil del producto.

El producto farmacéutico en su envase primario y secundario (p.ej. ampolla, jeringa, vial, tubo, etc.) deberá estar identificado con su etiqueta o por otro medio (p.ej. código de barras, escáner, etc.).

Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la reconciliación aplicada al producto llenado, el material de acondicionamiento impreso, la cantidad de unidades procesadas y producidas deberá investigarse.

Al completarse una operación de acondicionamiento y tras la reconciliación, cualquier material de acondicionamiento con el código del lote no utilizado deberá destruirse. Deberá existir un método adecuado para registrar la destrucción de modo que sea posible tracearla.

5.3.4 Diseño del proceso

Si las operaciones de llenado y sellado necesitan estar separadas de la inspección visual, y la operación de etiquetado se realiza en la misma u otra planta, todos los envases (p.ej. cajas de plástico o cajas de embalaje) utilizados para contener, almacenar y transportar el producto farmacéutico deberán identificarse con el nombre del producto y el número de lote. Deberá prestarse atención a mantener estas unidades cerradas hasta su uso en la operación siguiente a fin de asegurar que no se produzca ningún mix-up ni error de etiquetado.

5.3.5 Reetiquetado

El único método aceptable para reetiquetar viales y ampollas, de ser necesario, es la aplicación de etiquetas superpuestas opacas. No se permite recurrir a la inmersión o a otros medios para retirar la etiqueta inicial/existente.

Deberá evitarse el reetiquetado de jeringas debido a la configuración de acondicionamiento y componentes y la posibilidad de alterar el sistema de cierre del envase.

Antes de reetiquetar, deberá asegurarse que la práctica sea aceptable para la agencia regulatoria del mercado afectado.

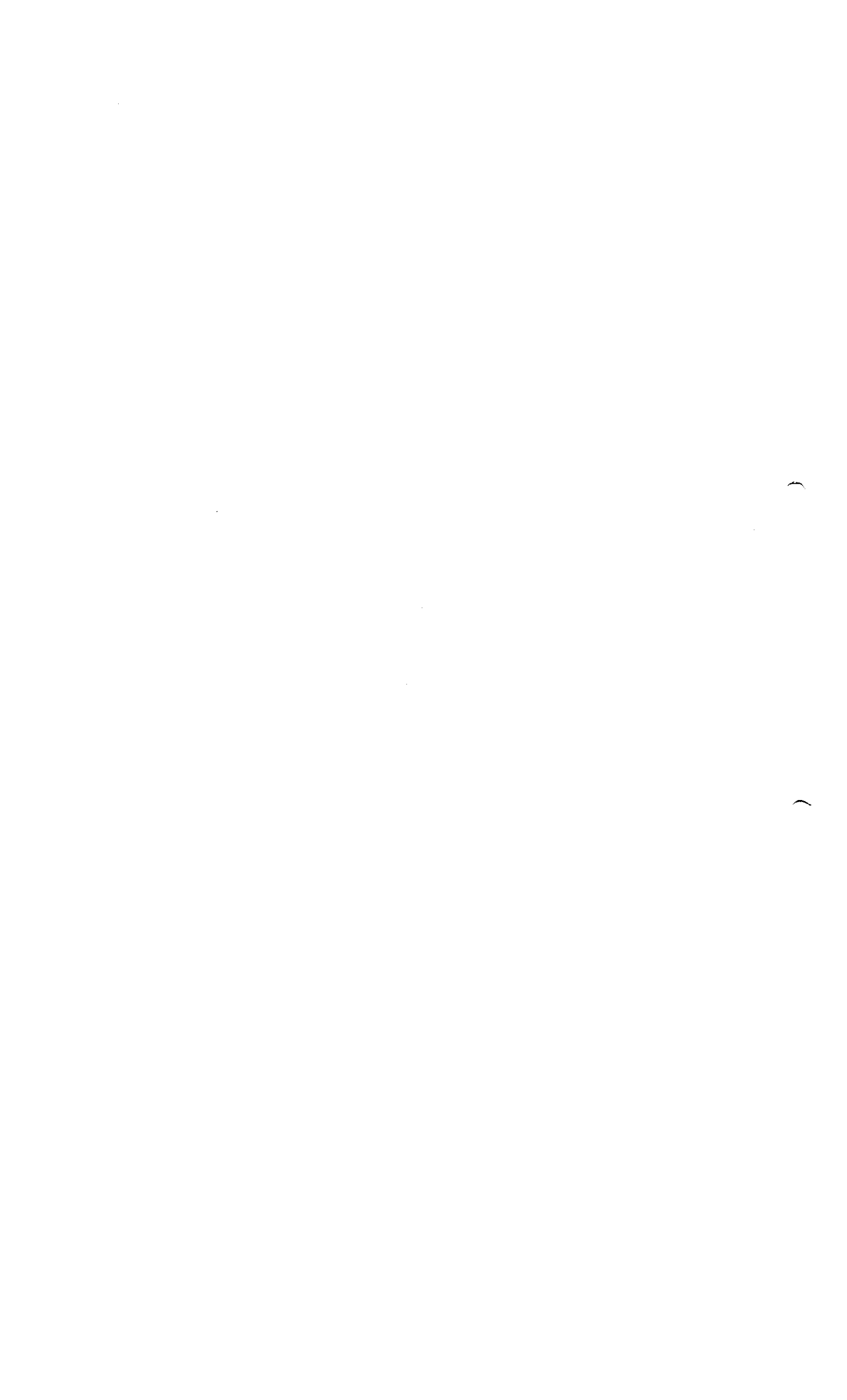
Información confidencial/propietaria

Página 9 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

UXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
DEPARTADO
SANOFI PASTEUR S.A.



5.4 Control y verificación electrónica

5.4.1 Operaciones de acondicionamiento automatizado

Deberá realizarse una verificación electrónica de los materiales preimpresos, que incluyen etiquetas, prospectos y cajas, en todas las operaciones de acondicionamiento automáticas.

Cualquier falla o desperfecto de los sistemas de verificación electrónica requiere detener la operación de acondicionamiento. La gerencia de la planta y/o el personal de Calidad deberán evaluar la situación, determinar el impacto y definir el plan de acción. Deberán asegurar que el evento se documente en el registro de lote. Si los equipos no pueden repararse en el tiempo adecuado, podrá utilizarse un proceso de verificación manual temporal aprobado por SQO. Los resultados de estas operaciones se documentarán como parte del registro de producción.

Cuando se utilice material preimpreso sin identificación impresa, como código de material, se necesitará realizar una verificación visual de cada unidad utilizada en la producción.

En las operaciones de acondicionamiento de un producto farmacéutico podrán usarse equipos automáticos, mecánicos o electrónicos, u otros tipos de equipos, incluidas computadoras o sistemas relacionados, que cumplan una función de manera satisfactoria. Si se utiliza este tipo de equipos de esta manera, deberán someterse a calibraciones, inspecciones o verificaciones de rutina conforme a un programa escrito (p.ej. mantenimiento preventivo) diseñado para asegurar un funcionamiento adecuado. Deberán llevarse registros escritos de estas verificaciones de calibración e inspecciones (p.ej. bitácoras).

5.4.2 Operaciones de acondicionamiento manual

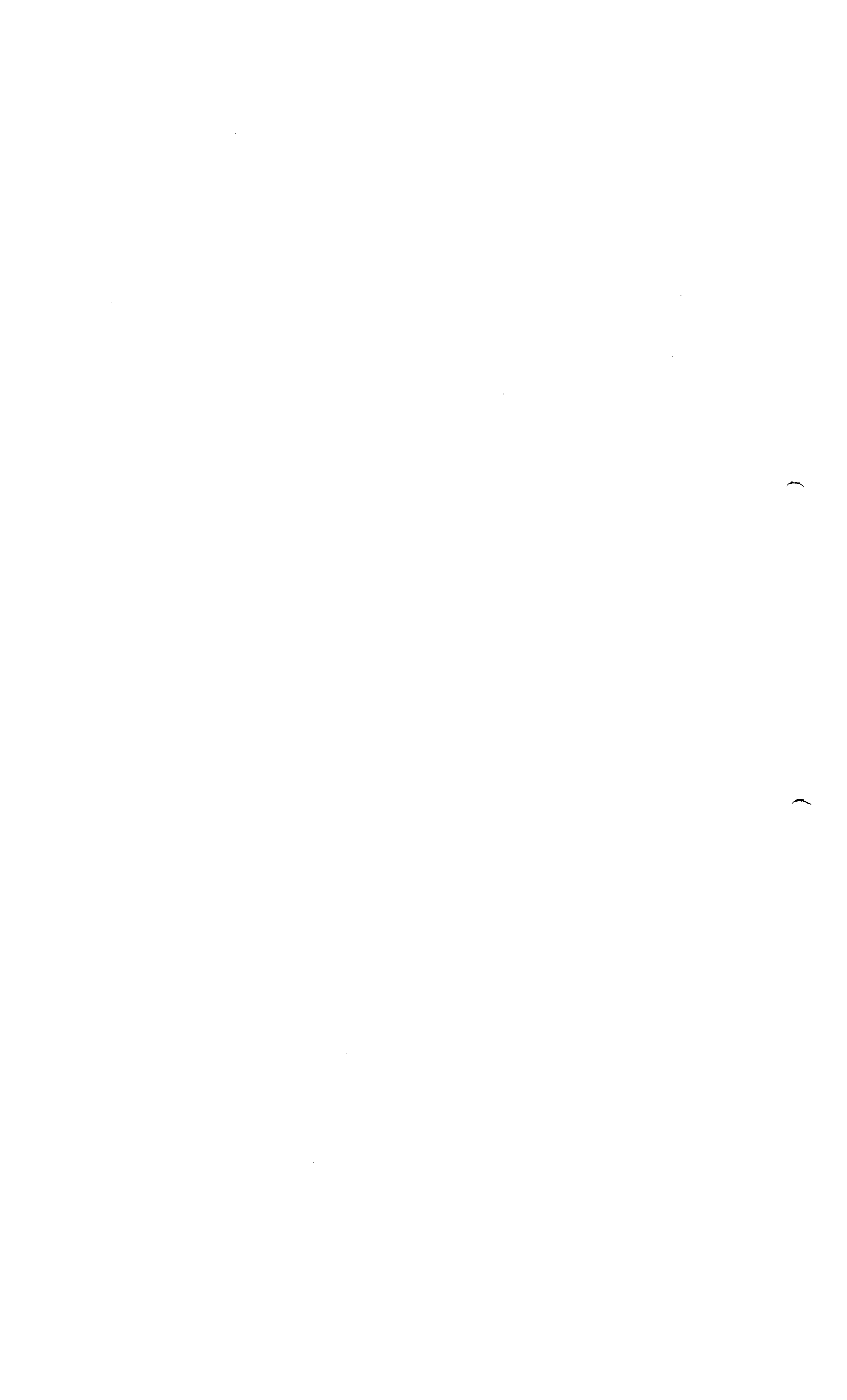
En las operaciones de acondicionamiento manual (acondicionamiento, reacondicionamiento, etc.), se requiere como mínimo una verificación visual del 200% que se realiza siguiendo procedimientos operativos estándar y registros de producción de lote que describen los requerimientos de cada presentación.

Información confidencial/propietaria
Página 10 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

OXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMAS
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



M.N.M.C.F.I.
FOLIO
001287
SANTO DOMINGO

sanofi pasteur

The vaccines division of sanofi-aventis Group

Subject: Transportations between both Sanofi Pasteur manufacturing sites.

Friday, 31st July, 2009

To whom may be concerned

Sanofi Pasteur in France has 2 manufacturing sites; one is located at Marcy l'Etoile, near Lyon, the other one at Val de Reuil in the west of France.

Both sites are pharmaceutical establishments and are certified for compliance to the Good Manufacturing Practices. They are regularly inspected by the French Authority (AFSSAPS).

Transportations of products between both sites are daily managed according to our internal SOP.

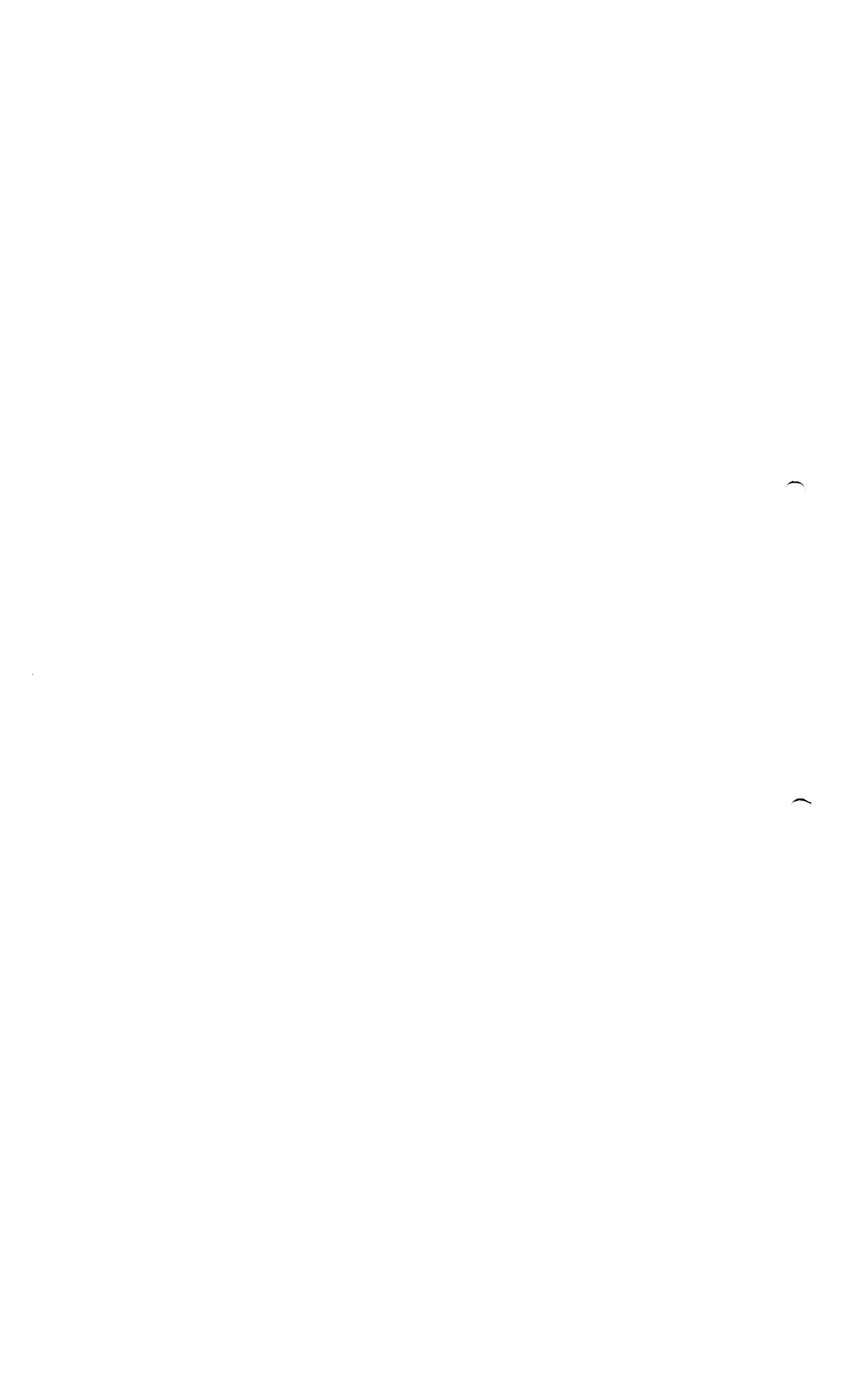
Transportation under cold chain management are performed by sub-contractors though Quality agreements and are duly validated.

Sanofi Pasteur ensures the management of the recommended temperature conditions for transporting vaccines from each manufacturing site.

Hélène Priouzeau
Deputy Director Pharmaceutical Affairs Department
Sanofi Pasteur France

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A



Subject: Good Distribution Practices

Friday, 31st July, 2009

To whom may be concerned

Sanofi Pasteur vaccines are distributed worldwide from the manufacturing site of Val de Reuil located in France.

Val de Reuil is a pharmaceutical establishment regularly inspected by the French Authority (AFSSAPS).

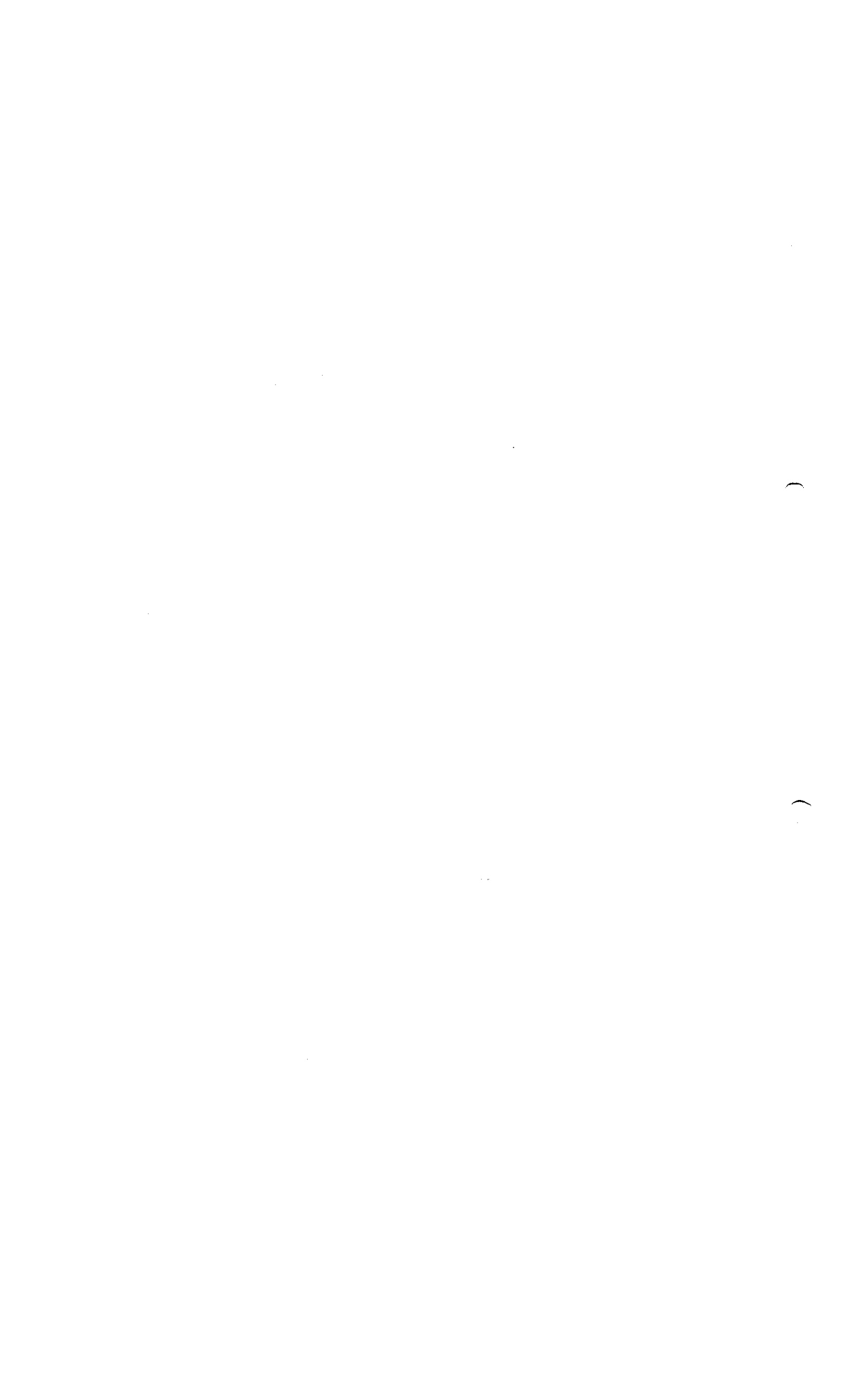
Sanofi Pasteur site at Val de Reuil is certified by the AFSSAPS for all pharmaceutical operations performed on the site including distribution operations under cold chain conditions. The international transportation of Sanofi Pasteur vaccines are managed according to a SOP by a duly qualified and trained personnel and are validated.

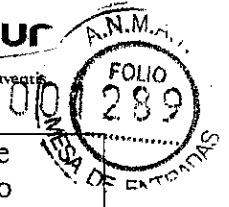
Sanofi Pasteur ensures the management of the recommended temperature conditions for transporting vaccines from manufacture to use.

Hélène Priouzeau
Deputy Director Pharmaceutical Affairs Department
Sanofi Pasteur France

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENCIAL
SANOFI PASTEUR S.A.





| | | |
|--|--------------------|---------------------------------------|
| MARCY | INSTRUCCION | Número de documento 133 430 |
| Número AQ anterior N/A | | Número de versión 3.0 |
| | | Nivel 4 |
| <p>Recepción de los productos provenientes de los centros subcontratistas y de los productos a granel que no sean aquéllos fabricados por Sanofi Pasteur Francia - Servicio de Logística.</p> | | |

| |
|--|
| Departamento: OPERACIONES INDUSTRIALES |
| Servicio: LOGÍSTICA |
| Bajo el rubro: PROCEDIMIENTO OPERATIVO DETALLADO |

Información complementaria:

| Sección | Objeto de la revisión (precisar las razones en la página 2 en caso de ser necesario) |
|---------|--|
| | |

| Aprobación del nombre | Función | Fecha | Motivo de la firma |
|--|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Redactor CUQ Pierre-Marie | Responsable del servicio | 30 Mar 2011 17:18:24 | Apruebo este documento |
| Persona a cargo y emisora de la aprobación CUQ Pierre-Marie | Responsable del servicio | 30 Mar 2011 17:31:43 | Apruebo este documento |
| Persona a cargo de la aprobación AQ BOIZOT Laurent | Coordinador QOP | 30 Mar 2011 18:20:32 | Apruebo este documento |
| | | | |
| | | | |
| | | | |


01 de Abril de 2011


Fecha de aplicación:

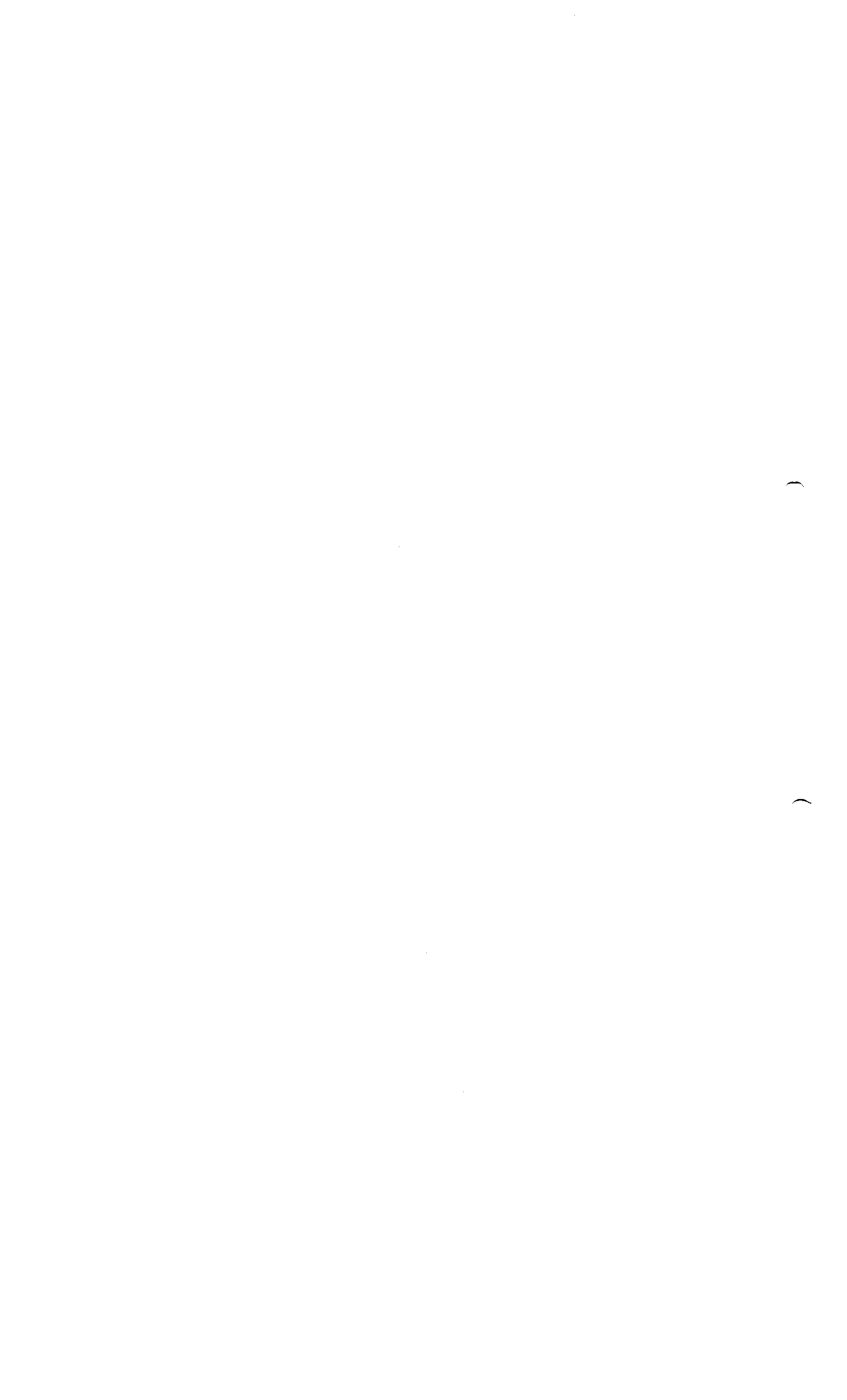
| | | | |
|-------------|--|--|--|
| 1° revisión | | | |
| 2° revisión | | | |

Información Confidencial
Página 1 de 12

Copia Externa Certificada no controlada exportada el 07 Dic 2011
 Por : GIRARD Melanie
 A : ICC
 Motivo : Solicitud de Autoridades
 Impreso el : 07/Dic/2011


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 REPRESENTANTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur



| Objeto de la revisión | |
|-----------------------|---|
| Párrafo | Modificaciones (especifique la razón en caso de ser necesario) |
| §9.4 | Eliminación de "Pharmalog" |
| §9.5 | Modificación del título Eliminación de los párrafos 9.5.1 y 9.5.2 reemplazados por la frase "Los productos en cuestión son..." Agregado del Procedimiento Operativo para la gestión de la recepción de la Hepatitis B (indicado en el Procedimiento Operativo para la Hib) en lugar del procedimiento 114 163 |
| §10 | Modificación del título |

Información Confidencial
Página 2 de 12

Copia Externa Certificada no controlada exportada el 07 Dic 2011
Por : GIRARD Melanie
A : ICC
Motivo : Solicitud de Autoridades
Impreso el : 07/Dic/2011


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A

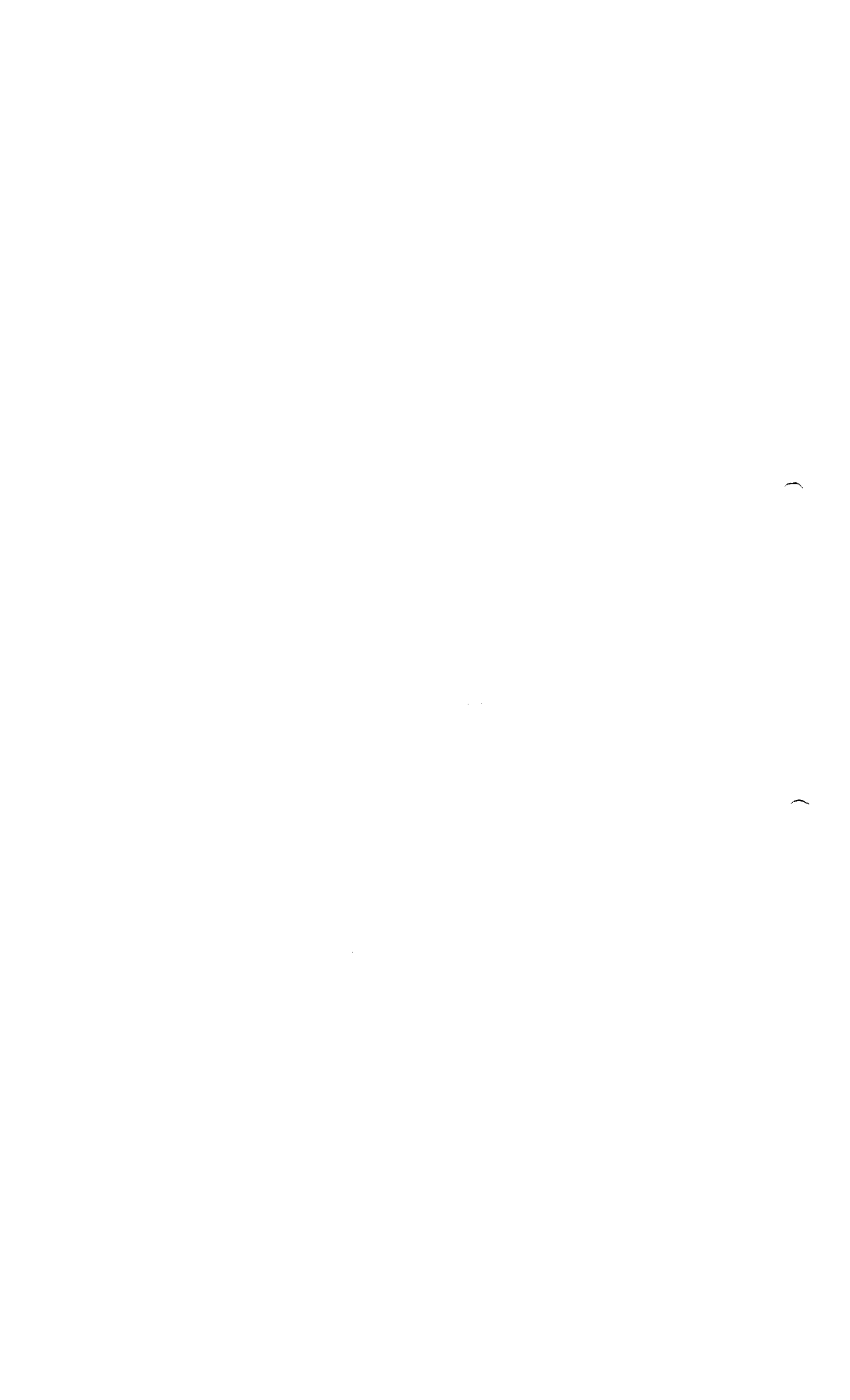




Tabla de contenidos

| | |
|--|-----------|
| 1 OBJETIVO..... | 4 |
| 2 LOCALES - MATERIAL..... | 4 |
| 3 DEFINICIONES..... | 4 |
| 4 PRODUCTOS..... | 4 |
| 5 PERSONAL AFECTADO..... | 4 |
| 6 DOCUMENTOS RELACIONADOS..... | 4 |
| 7 RESPONSABILIDAD..... | 5 |
| 8 SEGURIDAD - PRECAUCIONES PARTICULARES..... | 5 |
| 9 RECEPCIÓN DE LOS PRODUCTOS PROVENIENTES DE LOS CENTROS SUBCONTRATISTAS..... | 6 |
| 9.1 Recepción de los PL y los PLI sin muestras..... | 6 |
| 9.2 Recepción de los PL y los PLI con muestras..... | 7 |
| 9.3 Recepción de muestras solas..... | 8 |
| 9.4 Recepción de los PL/PLI provenientes de un sub-contratista de almacenamiento..... | 9 |
| 9.5 Recepción de producto a granel..... | 10 |
| 10. RECEPCIÓN DE PRODUCTO TERMINADO A GRANEL | 11 |
| 11. RECEPCIÓN DE PRODUCTO PARA EL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO (DILUYENTE, DENGUE)..... | 12 |

Información Confidencial
Página 3 de 12

Copia Externa Certificada no controlada exportada el 07 Dic 2011
Por : GIRARD Melanie
A : ICC
Motivo : Solicitud de Autoridades
Impreso el : 07/Dic/2011

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

