

COMISIÓN DE OPERACIÓN SANITARIA

ACTA DE VERIFICACIÓN SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

ANEXO HEMODERIVADOS

I. EXPEDIENTE MAESTRO DE PLASMA

PUNTO A VERIFICAR	Valor
1. ¿Cuentan con Expediente Maestro de Plasma actualizado, que describa las actividades relacionadas con la recepción, hasta las mezclas de plasma, incluyendo información de la producción de todas las fracciones intermedias, componentes de los excipientes y principios activos?	
2. El expediente maestro de plasma contiene como mínimo lo siguiente?	
2.1 ¿Identificación y direcciones de los centros de recolección y bancos de sangre proveedores de sangre y plasma incluyendo cualquier subcontratista y cualquier sitio separado para el ensayo de las donaciones individuales, para cada Banco de sangre?	
2.2 ¿Evidencia documentada de la evaluación y aceptación de proveedores de plasma como materia prima farmacéutica?	
2.3 ¿Constancia de que los bancos de sangre se encuentran autorizados por la COFEPRIS, así como de que son inspeccionados regularmente por la COFEPRIS en coordinación con el centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), conforme al instrumento consensual que para tal fin se suscriba?	
2.4 ¿Información sobre las auditorías realizadas por o en nombre del solicitante/titular del Registro de medicamentos del producto y sobre cualquier certificación por otras organizaciones (nombre y frecuencia)?	
2.5 ¿Copia del convenio o contrato entre el fabricante de hemoderivados y los bancos de sangre proveedores del plasma?	
2.6 ¿Información sobre el tipo de donación, según procedencia del plasma en: sangre fraccionada, sangre total o plasmaféresis, y el tipo de donantes?	
2.7 ¿Registros de los donantes de plasma y su caracterización, de acuerdo a los procedimientos que definan los criterios de selección, resultados de las pruebas de detección de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea y registros de selección/exclusión de donantes de acuerdo a la normatividad vigente?	
2.8 ¿Información sobre los ensayos utilizados para la detección de agentes infecciosos (HBsAg, Anticuerpos anti-VIH1 y 2, anticuerpos anti-VHC, NAT para RNA del VHC, ADN del PB19, otras evaluaciones) y su validación que incluya como mínimo: nombre comercial, fabricante, número de registro del kit de diagnóstico si se encuentra registrado en el país, o en su defecto, certificación que avale su calidad, los niveles de detección, sensibilidad y especificidad, así como el criterio de aceptabilidad o rechazo, incluyendo la política de reensayos y pruebas confirmatorias y sus algoritmos para donaciones individuales y minimezclas/mezclas de plasma?	
2.9 ¿Informe de los resultados de las evaluaciones practicadas a las donaciones y su aceptación o rechazo?	
2.10 Cuando se practiquen ensayos con minimezclas ¿Se proporcionan los detalles del racional de uso, método empleado incluyendo el número y listado de muestras incluidas para donación individual, tamaño de minimezclas y mezclas de plasma para determinación de HBsAg, anticuerpos anti-VIH 1 y 2, anticuerpos anti-VHC, NAT para RNA de VHC, ADN para PB19, otras?	

2.11	¿Información del sistema de información posterior a la donación?	
2.12	¿Procedimiento mediante el cual se comunicará inmediatamente a la COFEPRIS y al CNTS cualquier evento que ocurra en el que se detecte una falla crítica en el Banco de sangre y las medidas tomadas al respecto?	
2.13	¿Información epidemiológica sobre la incidencia y prevalencia de positivos confirmados en donantes que acuden a los establecimientos de recolección y bancos de sangre seleccionados como proveedores, obtenida de fuentes oficiales y autoridad sanitaria correspondiente (por número de donantes y por número de donaciones)?	
2.14	¿Información epidemiológica sobre la incidencia de seroconversiones y partículas infecciosas positivas confirmadas en donantes (por número de donantes y por número de donaciones)?	
2.15	¿Descripción de los procedimientos empleados para asegurar que el almacenamiento y la transportación del plasma, es ejecutada en las condiciones adecuadas, especificando el tiempo máximo y la temperatura del almacenamiento del plasma, es ejecutada en las condiciones adecuadas, especificando el tiempo máximo y temperatura de almacenamiento del plasma y del tiempo y temperatura durante la transportación, en cumplimiento con las BPF y especificaciones de la FEUM. Confirmar que las condiciones de almacenamiento y transportación han sido validadas?	
2.16	¿Información de los procedimientos de mantenimiento de inventarios y de cuarentena para el plasma y proporcionar la justificación para el periodo elegido para cualquier periodo de retención de inventario?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

II. FACTOR DE TRANSFERENCIA

PUNTO A VERIFICAR		Valor
3.	Para la fabricación de factor de transferencia, ¿Los leucocitos utilizados provienen de donantes regulares o de repetición, saludables y que hayan acumulado dos evaluaciones en un año en el mismo centro, acorde con la NOM-253-SSA1-2012?	
4.	¿El producto Factor de Transferencia, se libera siempre y cuando cuenten con evidencia documentada proporcionada por el Banco de sangre que demuestre que las unidades cumplieron con el tamizaje serológico para VHI, VHB y VHC y de ácidos nucleicos negativos para VIH 1 y 2, VHA, VHB, VHC [<100 UI/L], PVB19 [<104 UI ADN viral/mL], proteínas totales (50g/L) y FVIII ($=0.7$ UI/mL)?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

III. ESTABLECIMIENTOS CON APROVECHAMIENTO DE PLASMA RESIDUAL

PUNTO A VERIFICAR		Valor
5.	Los establecimientos que realizan el aprovechamiento de plasma residual, ¿Han sido evaluados por la Secretaría y cumplen con el marco jurídico aplicable?	
6.	Para la obtención del permiso de salida del plasma, ¿Presentan copia de La Licencia Sanitaria de los bancos de sangre de los que se obtuvo el plasma y cumplimiento con la normatividad vigente?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

7. ¿Presentan a la COFEPRIS el balance plasma-producto hemoderivado previo a la solicitud del permiso de internación de los productos hemoderivados obtenidos bajo convenio de aprovechamiento?	
8. ¿Se cuenta con contrato técnico entre el fabricante y el establecimiento de recolección y fraccionamiento inicial de la sangre en donde se establezca el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, almacenamiento y transporte del plasma?	
9. ¿Se verifica el cumplimiento del contrato técnico bajo el sistema de aprobación de proveedores?	
10. ¿Los establecimientos receptores de plasma residual someten y actualizan anualmente ante la Secretaría el Expediente Maestro del Plasma?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

IV. INSTALACIONES Y EQUIPO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
11. ¿Cuentan con áreas de producción, exclusivas e independientes de cualquier otro tipo de productos y la clasificación está acorde al proceso que se realiza en ellas conforme al Apéndice A (Normativo)?	
12. ¿Cuentan con instalaciones, equipos y servicios independientes para las etapas de fraccionamiento, inactivación y remoción viral, formulación y llenado?	
13. ¿Se encuentran separado e identificado el material que ha sido procesado en una etapa de inactivación o remoción viral del material no tratado?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

V. MATERIALES DE PARTIDA

PUNTO A VERIFICAR	Valor
14. ¿Se cumple con los requisitos de selección de donantes y los tiempos de cuarentena establecidos en la legislación vigente para plasma utilizado en la fabricación de hemoderivados?	
15. ¿El plasma utilizado en la fabricación de hemoderivados fue colectado en establecimientos autorizados por la entidad regulatoria y estos fueron auditados y aprobados por el fabricante del medicamento?	
16. Las unidades individuales de sangre y plasmaferesis, ¿Se encuentran etiquetadas y se indica: nombre del producto, volumen o peso, identificación del donante, establecimiento de recolección, caducidad, temperatura de almacenamiento; nombre, contenido y volumen de anticoagulante, resultados de pruebas serológicas, grupo sanguíneo?	
17. El plasma y extracto dializable de leucocitos ¿Fueron analizados por el establecimiento que realizó la recolección acorde con la legislación vigente?	
18. ¿Realizan la inspección visual de las unidades individuales antes del proceso de descongelación, apertura y realización de la mezcla siguiendo el procedimiento normalizado de operación?	
19. ¿El fabricante de hemoderivados verifica que el material de partida no se obtenga de campañas de donación de sangre realizadas durante brotes conocidos de enfermedades infecciosas, así como de población con elevada prevalencia de marcadores infecciosos positivos?	

<p>20. El fabricante de hemoderivados verifica y describe las características técnicas de las bolsas y el anticoagulante empleado, describiendo el fabricante, composición y calidad de la solución coagulante, resultados de un estudio de estabilidad en tiempo real del almacenamiento del plasma en la bolsa de recolección y constancia de Registro de la entidad regulatoria?</p>	
--	--

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VI. PRODUCCIÓN

PUNTO A VERIFICAR	Valor
CONTROL DE INSUMOS	
Generalidades.	
<p>21. ¿Cuentan con procedimientos implementados para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los medicamentos?</p>	
<p>22. Siempre que sea posible, ¿se compran los insumos directamente del fabricante?</p>	
<p>23. ¿Se califican y aprueban los proveedores antes de adquirir cualquier insumo?</p>	
<p>24. ¿Cuentan con los certificados de análisis emitidos por el fabricante de los insumos?</p>	
<p>25. ¿Los insumos en cualquiera de las etapas de fabricación son manejados y almacenados de tal manera que prevengan su contaminación y alteración?</p>	
<p>26. ¿Los insumos y productos en cualquiera de las etapas de fabricación, se colocan en tarimas?</p>	
<p>27. Las tarimas y contenedores utilizados dentro de las áreas de producción, ¿son de material que no desprende partículas, facilitan la limpieza, inspección y manejo de los insumos?</p>	
<p>28. Al recibir cada lote o partida de insumos y productos en sus diferentes etapas ¿Se asigna un número de lote interno de acuerdo al sistema de lotificación?</p>	
<p>29. Cuando en un embarque se reciben diferentes lotes ¿cada lote es considerado por separado para muestreo, análisis y liberación?</p>	
<p>30. Cuando se trate de una partida de un lote ya recibido ¿tienen establecidos los criterios para evaluar o analizar los insumos?</p>	
<p>31. ¿El número de lote es utilizado para registrar el uso de cada insumo?</p>	
<p>32. ¿Cada lote se encuentra identificado con su estatus de cuarentena, aprobado y/o rechazado?</p>	
<p>33. ¿El manejo de insumos y productos se realiza con un sistema que asegure el uso de Primeras Caducidades–Primeras Salidas o Primeras Entradas–Primeras Salidas?</p>	
<p>34. ¿La identificación de los insumos se maneja a través de etiquetas o códigos?</p>	
<p>35. ¿Los insumos con vigencia de aprobación vencida, se encuentran en el área de cuarentena, para su reanálisis o disposición final?</p>	
<p>36. ¿Los insumos rechazados, son identificados y segregados?</p>	
Recepción	
<p>37. ¿En la recepción de insumos se revisa que cada contenedor, esté íntegro e identificado, con al menos nombre, cantidad y número de lote?</p>	
<p>38. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el nombre y denominación internacional, cuando aplique?</p>	
<p>39. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el número de lote interno?</p>	

40. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica la cantidad y número de contenedores?	
41. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica el estatus?	
42. ¿La identificación de los insumos para su almacenamiento indica la fecha de caducidad o de reanálisis?	
Muestreo	
43. ¿Los insumos, son almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido muestreados, analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso?	
44. ¿Se toman muestras individuales de cada contenedor de ingredientes activos o aditivos y se realiza un ensayo de identidad de cada muestra?	
45. ¿De no cumplirse el punto anterior, se cuenta con un procedimiento validado que garantice que ningún envase se identifique incorrectamente?	
46. ¿El procedimiento validado considera al menos lo siguiente?	
47. Cumplimiento con las BPF del fabricante y proveedor del insumo	
48. El sistema de Gestión de Calidad del fabricante de principios activos y aditivos	
49. Condiciones de fabricación en las que se produce el ingrediente activo o aditivo	
50. Naturaleza de los ingredientes activos o aditivos y los medicamentos en los que será utilizado	
51. En caso de eximir las pruebas de identidad por cada contenedor de ingrediente activo o aditivo, ¿se cumple lo siguiente?	
52. Proviene directamente del fabricante y tienen un solo sitio de origen	
53. El contenedor original se mantiene desde el origen hasta el receptor final sin ser abierto	
54. El fabricante del principio activo o aditivo es periódicamente auditado por el fabricante del medicamento	
55. El fabricante del principio activo o aditivo cuenta con un historial confiable, basado en un análisis estadístico y de cumplimiento a BPF	
56. ¿Se realiza prueba de identidad a todos los contenedores de principios activos y aditivos cuando son suministrados por un intermediario (broker) y el fabricante no ha sido auditado?	
57. ¿Se realiza prueba de identidad a todos los contenedores de principios activos y aditivos utilizados en medicamentos parenterales?	
58. ¿Toman muestras representativas de cada lote y/o partida?	
59. ¿Las muestras tomadas para prueba de identidad se analizan individualmente?	
60. ¿El número de contenedores a muestrear y la cantidad de material tomado de cada contenedor, está basado en criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza y en el historial de calidad del proveedor, la cantidad necesaria para análisis y para la muestra de retención requerida?	
61. Previo al muestreo, ¿Los contenedores son limpiados y/o sanitizados, para prevenir la introducción de contaminantes?	
62. ¿En el muestreo de insumos estériles, utilizan instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo?	
63. ¿Se tiene establecido en qué casos las muestras individuales se pueden mezclar para formar una mezcla compuesta?	
64. Para el punto anterior, ¿se toma en cuenta la naturaleza del material, el conocimiento del proveedor y la homogeneidad de la muestra compuesta?	
65. ¿Las muestras tomadas están identificadas?	
66. ¿Los contenedores muestreados, son identificados?	
67. El área de muestreo de insumos, ¿Cuenta con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector de polvos?	
Surtido	

68.	¿Tienen inventarios que permitan la conciliación por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas?	
69.	¿Los insumos son pesados o medidos conforme a procedimientos escritos?	
70.	¿Esta actividad es verificada por una segunda persona?	
71.	¿Verifican que los insumos surtidos están aprobados por la Unidad de Calidad y tienen la fecha de caducidad o reanálisis vigente?	
72.	¿Las cantidades surtidas corresponden a la orden de producción o acondicionamiento?	
73.	Si un insumo es removido del contenedor original a otro, ¿El nuevo contenedor está identificado de igual manera?	
74.	¿Los materiales impresos son almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas?	
75.	¿El surtido de materias primas se realiza en un área específica con acabado sanitario, inyección y extracción de aire y colector de polvos?	
76.	¿Los insumos surtidos para la fabricación son separados por lote de producto en el que serán utilizados y se mantienen en un área específica?	
Control de las Operaciones de Fabricación.		
77.	¿Antes de iniciar la fabricación, se verifica la limpieza de áreas y equipos, ausencia de materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación?	
78.	¿Los envases primarios se utilizan limpios?	
79.	¿Las operaciones de lavado y esterilización están establecidas o referenciadas en las instrucciones de producción y son controladas?	
80.	¿Cuándo trabajan con materiales y productos secos, cuentan con dispositivos que previenen la generación y diseminación de polvo?	
81.	¿Están identificados todos los materiales, contenedores, equipos y áreas utilizadas, con los datos del producto, el número de lote y la etapa de fabricación?	
82.	¿Cada lote de producto es controlado desde el surtido con la orden de producción o acondicionamiento?	
83.	Cuando requieren efectuar ajustes de la cantidad a surtir en función de la potencia de los fármacos ¿Los cálculos y aprobación son realizados por personal autorizado y se documentan en la orden de producción?	
84.	¿La adición y el orden de los insumos durante la fabricación se realiza y verifica de acuerdo a las instrucciones de fabricación?	
85.	¿La ejecución de los controles en proceso no afecta al proceso ni a la calidad del producto?	
86.	¿Los resultados de las pruebas y análisis realizados para el control del proceso, son registrados y/o anexados al expediente de producción o acondicionamiento?	
87.	En la orden de producción ¿Se registran y se comparan límites del (los) rendimiento(s) intermedio(s)?	
88.	¿Se registran y se comparan límites del rendimiento final?	
89.	En caso de encontrar desviaciones en los rendimientos indicados en la orden de producción y acondicionamiento, ¿Llevan a cabo una investigación y se documenta antes de la liberación del lote?	
90.	¿Tienen establecidos por escrito los tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de producción?	
91.	¿Tienen establecido por escrito las condiciones y tiempo de almacenamiento, en caso de que el producto no se envase inmediatamente?	
92.	¿Cumplen con los tiempos y condiciones establecidas?	
93.	¿Los tiempos se asignaron considerando los resultados de los estudios de validación?	
94.	Las medidas de precaución para evitar que se afecten las características de calidad de los insumos, producto y condiciones del área, en caso de que se requiera un mantenimiento	

durante la fabricación ¿se realizan de acuerdo a PNO?	
95. ¿Durante la fabricación de hemoderivados se realizan cargas de mezclas de plasma de máximo 15,000 donaciones, se conoce detalladamente los datos de las unidades de plasma que componen la carga?	
96. ¿Reportan el tamaño de la mezcla de plasma, número de donaciones y litros?	
97. Si usan anticoagulantes (trombina y heparina) ¿Se documentan los materiales, uso y concentraciones residuales en cada etapa y el producto final?	
98. Durante la inactivación viral se incluyen procesos diseñados para inactivar virus envueltos y no envueltos, con capacidad de remover virus y otros agentes con capacidad infectiva tales como bacterias y parásitos?	
98.1 En el proceso de inactivación ¿Se incluyen cualquiera de las siguientes opciones a) Dos o más procesos validados de inactivación de patógenos, b) Uno o más proceso validados de inactivación y uno o más procesos validados de eliminación de patógenos?	
98.2 ¿Los procesos de inactivación viral fueron validados incluyendo la condición del peor de los casos?	
98.3 ¿La efectividad de reducción total de la carga patogénica fue mayor a $4 \log_{10}$ y la suma de los métodos de inactivación da un valor final mayor a $10 \log_{10}$?	
98.4 En caso de emplear sustancias para eliminar o inactivar virus, ¿Se validó el proceso de purificación demostrando que la concentración residual se reduce a nivel que no presente un riesgo para los pacientes?	
99. ¿Tienen implementados Controles de Calidad que garanticen el uso seguro de hemoderivados?	
100. ¿Cuentan con validación de proceso para las etapas de fraccionamiento y purificación que demuestre que los contaminantes residuales se reducen sistemáticamente?	
101. ¿Los proceso de inactivación y eliminación de patógenos son dedicados e independientes del proceso de purificación?	
102. ¿La validación del proceso se realiza con tres lotes consecutivos de la máxima escala de producción, se consideraron lotes de diferentes cargas o mezclas de plasma?	
103. En la validación de procesos se considera al menos: rendimiento en las diferentes etapas, eliminación de contaminantes, cumplimiento con las especificaciones de calidad de productos intermedios y finales, evaluación de posibles productos de degradación y/o agregación, que conlleve a pérdida de la actividad biológica del ingrediente activo y/o que afecten la seguridad del producto?	
104. ¿Se cuenta con protocolo resumido de fabricación acorde con las disposiciones jurídicas aplicables, hasta la etapa en la que se reciba el hemoderivado?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VII. FORMULACIÓN Y LLENADO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
105. ¿Las áreas donde se fabrican son controladas y cumplen con la clasificación, de acuerdo al apéndice normativo A?	
106. ¿Las operaciones de carga y descarga para la esterilización y despirogenización de insumos y materiales se realizan en áreas que aseguren su condición de esterilidad y eviten confusión?	
107. Cuando se utilizan gases para purgar una solución o desplazar aire del producto, ¿pasan a través de un filtro de esterilización?	
108. ¿Las operaciones de rutina se realizan con el mínimo número de personas?	
109. ¿La supervisión de las operaciones asépticas se realiza desde el exterior del área?	

110. ¿El personal que participa en la producción y control de productos estériles recibe capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y está calificado para tal fin?	
111. ¿La indumentaria utilizada en áreas de fabricación y control de estériles es de material que minimiza la contaminación por partículas y es comfortable?	
112. ¿Cuentan con procedimiento de lavado, preparación y esterilizado de uniformes utilizados en estas áreas y se cumple?	
113. Establecen y registran los tiempo límites entre la esterilización y la utilización de materiales	
114. Establecen y registran los tiempo límites para el almacenamiento del agua para fabricación de productos estériles	
115. Establecen y registran los tiempo límites para la preparación y llenado del producto	
116. Establecen y registran los tiempo límites para el llenado y esterilización del producto, cuando este se esterilice terminalmente	
117. Establecen y registran los tiempo límites para el inicio y término del proceso de llenado	
118. Establecen y registran los tiempo límites para el tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas asépticas	
119. ¿Se controla la biocarga antes de la esterilización?	
120. ¿Se cuenta con límites de biocarga antes de la esterilización y estos están relacionados con la eficiencia del método a utilizar?	
121. ¿La determinación de la biocarga se realiza en cada lote?	
122. ¿Se monitorea el nivel de endotoxinas? (si aplica)	
123. Todas las soluciones (en particular los fluidos de perfusión de gran volumen) son filtrados para esterilización inmediatamente antes del llenado?	
124. ¿En el lavado de equipos, accesorios y utensilios, el enjuague final se realiza con agua para fabricación de inyectables?	
125. ¿Se tiene establecido un programa de mantenimiento del estado validado de proceso que incluya al menos frecuencia, número de unidades y presentaciones?	
126. ¿Cuándo existen cambios significativos en el proceso, equipos y/o presentación, realizan una nueva validación?	
127. ¿Realizan la revisión al 100% para detección de partículas y/u otros defectos en productos estériles, de acuerdo a procedimiento o instructivos de trabajo?	
128. ¿El personal que realizan la inspección para la detección de partículas está calificado?	
129. ¿El procedimiento o instructivo de trabajo establece el tiempo máximo para realizar la operación de inspección en forma continua?	
130. ¿El personal que realizan la inspección para la detección de partículas se somete a controles periódicos de agudeza visual?	
131. Cuando por la naturaleza del envase y/o del producto no permiten la inspección ¿establecen controles que aseguren la calidad del producto?	
132. ¿Se realizan pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre?	
133. ¿Los contenedores cerrados por fusión (ampolletas de vidrio o plástico) se inspeccionan por integridad al cien por ciento?	
134. Para otro tipo de contenedores ¿se verifican muestras por métodos farmacopeicos?	
135. ¿Está justificado el procesamiento aséptico de acuerdo a la naturaleza del producto?	
136. ¿El número máximo de personas permitido en las áreas de procesos asépticos se estableció en base a los resultados de la validación del proceso?	
137. ¿El manejo y llenado de preparaciones asépticas, se realiza en área clase A, rodeada de un ambiente clase B ?	
138. ¿Cuándo se manipulan contenedores cuyo sistema contenedor-cierre no es completamente hermético, se realiza en clase A?	
139. Cuando se utilizan sistemas móviles de flujo laminar ¿éstos se encuentran calificados y las	

operaciones realizadas son parte de la validación del proceso?	
140. ¿El monitoreo de partículas viables y no viables se realiza durante el proceso aséptico, desde el ensamble del equipo?	
141. ¿Realizan reportes periódicos de tendencias?	
142. ¿Los resultados indican que se cumple con los límites de alerta y acción establecidos?	
143. ¿Los puntos de muestreo se basan en los resultados obtenidos del estudio de validación del sistema HVAC, campana de flujo laminar y/o de la validación del aislador?	
144. ¿Se encuentra establecido el monitoreo microbiológico de rutina?	
145. ¿Cuentan con procedimiento y programa de monitoreo microbiológico de personal, superficies y áreas?	
146. Los sanitizantes y detergentes utilizados en las áreas asépticas ¿son monitoreados para detectar contaminación microbiana?	
147. Los sanitizantes y detergentes utilizados en áreas clase A y B ¿se esterilizan antes de su uso?	
148. El programa de sanitización de áreas clase A y B ¿incluye un agente esporicida?	
149. ¿Cada operación unitaria involucrada en el proceso aséptico fue validada individualmente?	
150. ¿El tiempo de uso de filtros se encuentra establecido basado en resultados de validación?	
151. ¿Realizan y documentan la prueba de integridad de los filtros antes y después del proceso de filtración aséptica?	
152. ¿En la fabricación de productos procesados asépticamente, realizan estudios de llenado simulado utilizando medio de cultivo?	
153. ¿La selección del medio se hace con base en el tipo de dosificación del producto, selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio?	
154. ¿El llenado simulado se realiza como parte de la validación mediante tres corridas consecutivas que cumplan los criterios de aceptación indicados en la FEUM?	
155. ¿Se realizan al menos cada seis meses?	
156. ¿Se realizan después de cualquier modificación significativa en el sistema de aire acondicionado, instalaciones, equipo o proceso?	
157. ¿El llenado simulado incluye todas las actividades e intervenciones que se realicen durante la producción normal, así como simulación periódica de situaciones de peor caso?	
158. ¿Las pruebas de llenado simulado son representativas de cada turno y cambio de turno?	
159. ¿El número de piezas llenado es suficiente para considerarlo válido de acuerdo a los criterios de la FEUM?	
160. Para lotes de menos de 5000 unidades, ¿el número de piezas llenadas es al menos igual al tamaño de lote del producto?	
161. La investigación de fallas ¿incluye el impacto potencial en la garantía de esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado simulado exitoso?	
162. Los métodos de esterilización utilizados ¿se apegan a lo establecido en la FEUM?	
163. Para procesos con Tecnología soplado/llenado/sellado (Blow/fill/seal) se considera al menos con lo siguiente:	
164. Equipos diseñados para tal efecto	
165. Equipos calificados	
166. Validación de limpieza y esterilización	
167. Entorno en el que se encuentra el equipo	
168. Capacitación de los operadores	
169. Intervenciones en la zona crítica del equipo incluyendo montaje aséptico antes de iniciar el llenado	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

VIII. CONTROL DE CALIDAD

PUNTO A VERIFICAR	Valor
170. ¿Se mantienen muestras de retención de cada donación, identificada y trazable con la información de la donación al menos a -30 ° C un año después de la fecha de caducidad del producto de mayor vigencia obtenido de la mezcla en que se usó el plasma?	
171. ¿Son analizadas las minimezclas de plasma para verificar la presencia de ácidos nucleicos (mediante NAT) de los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) y parvovirus B19; antes de que las unidades sean liberadas para conformación de cargas de fraccionamiento?	
172. ¿Las mezclas constituidas para fraccionamiento son analizadas para verificar la presencia de ácidos nucleicos (mediante NAT) de los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) y parvovirus B19?	
173. ¿El Responsable Sanitario del establecimiento libera el plasma solo si el resultado de los marcadores serológicos son negativos para VIH 1 y 2, VHA, VHB, VHC [<100 UI/L], PVB19 [<104 UI ADN viral/mL], proteínas totales (50g/L) y FVIII ($=0.7$ UI/mL)?	
174. ¿Se resguardan los registros que dan trazabilidad del origen y controles a que fue sometida cada donación, mínimo un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado con mayor tiempo de vida útil?	
175. ¿Conservan muestras de retención de cada mezcla de plasma, mínimo un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado con mayor tiempo de vida útil, almacenadas al menos a -30°C?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

IX. BIOTERIO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
176. ¿El bioterio se encuentra separado físicamente y es independiente de las demás áreas?	
177. ¿Las áreas de alojamiento de animales están diseñadas en relación al número y a las especies de los mismos?	
178. El bioterio cuenta con área de recepción	
179. El bioterio cuenta con área de cuarentena	
180. El bioterio cuenta con área de prueba	
181. El bioterio cuenta con área de animales de cría	
182. El bioterio cuenta con área de animales enfermos	
183. El bioterio cuenta con área de ensayo, incluyendo infecciosos y no infecciosos	
184. El bioterio cuenta con área de inoculación, toma de muestras en animales, cirugía, histología y autopsia.	
185. El bioterio cuenta con área de almacenamiento de alimentos	
186. El bioterio cuenta con área de almacenamiento de lechos con protección de la infección/contaminación	
187. El bioterio cuenta con área de equipos e instrumentos	
188. ¿El bioterio cuenta con área específica para el vestido y cambio de ropa del personal, así como lockers, duchas, sanitarios y lavabos?	
189. ¿Cuentan PNO's para el control y seguridad del personal que labora en el área?	
190. ¿Cuentan con medidas de descontaminación efectivas y estas incluyen el cambio	

completo de indumentaria?	
191. ¿Los proveedores están aprobados y garantizan la calidad y la uniformidad del suministro de los animales?	
192. ¿Cuentan con PNO's para el mantenimiento y la aprobación de la colonia y los animales de prueba, cuando la producción procede de la colonia de cría del propio fabricante?	
193. ¿Cuentan con PNO's que establezcan los criterios para la adquisición de animales?	
194. ¿Los animales que son adquiridos de proveedores externos se colocan en cuarentena previa a su uso?	
195. ¿Evalúan el estado de salud de los animales, antes de utilizarlos como está establecido en los PNO's?	
196. ¿Cuentan con registros del historial de animales desde su recepción hasta su desecho?	
197. ¿El desecho de los animales se realiza conforme a procedimiento establecido?	
198. ¿Cuentan con PNO's para el alojamiento, alimentación, manipulación, cuidado de los animales?	
199. Cuentan con PNO's para la identificación, aislamiento, tratamiento y medidas preventivas de los animales enfermos?	
200. ¿Cuentan con PNO's que determinen las especificaciones y características de los animales utilizados en la producción o en los ensayos de control de calidad?	
201. ¿Cuentan con PNO's que determinen la identificación de los animales asignados a cada ensayo o cada uso?	
202. Cuentan con PNO's para la recolecta y la eliminación de desechos animales	
203. Cuentan con PNO's para la recolecta de animales muertos a fin de reducir al mínimo los riesgos de enfermedad y la contaminación ambiental	
204. Cuentan con PNO's para la limpieza, desinfección, esterilización de jaulas y comederos	
205. Cuentan con PNO's para el mantenimiento de suministros y equipo	
206. ¿Cuentan con un sistema para el control de plagas que demuestre la no interferencia con las pruebas y el buen estado de los animales, aprobado por Aseguramiento de Calidad?	
207. ¿Cuentan con sistema de control ambiental calificado de acuerdo a los requerimientos de los animales en resguardo?	
208. ¿Cuentan con registros de temperatura y humedad y cumplen con especificaciones?	
209. ¿Cuentan con sistema de alarma?	
210. ¿El sistema de iluminación es controlado por un temporizador?	
211. ¿Tienen un sistema apropiado de control de ruido?	
212. ¿Cuentan con planta de energía eléctrica propia en caso de fallo de suministro?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

X. CONTROL DE LA DISTRIBUCIÓN

PUNTO A VERIFICAR	Valor
213. El procedimiento de control de la distribución considera que el cliente cuente con requisitos sanitarios (aviso de funcionamiento o licencia sanitaria) para la comercialización	
214. La rotación de los medicamentos sigue la política de primeras entradas primeras salidas o primeras caducidades primeras salidas	
215. ¿Acreditan que los medicamentos durante el transporte se mantuvieron dentro de límites aceptables de temperatura?	
216. ¿Cuentan con registro de distribución de cada lote que permita y facilite su retiro del	

mercado en caso necesario?	
217. ¿Los registros de distribución contienen la siguiente información?	
218. ¿Fecha de envío y recepción?	
219. ¿Nombre del medicamento?	
220. ¿Número de lote y fecha de caducidad?	
221. ¿cantidad recibida y/o cantidad surtida?	
222. ¿Nombre y dirección del proveedor, cliente o destinatario?	
223. ¿Los registros se efectúan en el momento que se realiza la operación?	
224. ¿Se asegura que la identificación del medicamento no se pierda a lo largo de la distribución?	
225. ¿Se asegura que la distribución se realice de acuerdo a las condiciones indicadas en el empaque secundario?	
226. ¿En todos los envíos se adjunta un documento que indique: fecha, nombre y forma farmacéutica del medicamento, número de lote, fecha de caducidad, cantidad suministrada, nombre y dirección del proveedor, nombre y dirección de entrega, condiciones de transporte y almacenamiento aplicables?	
227. ¿Cuenta con la documentación probatoria de posesión legal que especifique las cantidades y lotes entregados, en todo proceso de compra/distribución/venta de medicamentos?	
228. ¿Se utiliza un enfoque basado en riesgo para la planificación del transporte?	
229. ¿Si se produce una desviación de temperatura o daño al producto durante el transporte, se informa al distribuidor y destinatario?	
230. ¿Se cuenta con procedimiento para investigación y manejo de desviaciones de temperatura?	
231. ¿Existen procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de todos los vehículos y equipos utilizados, incluidas las precauciones de limpieza y seguridad?	
232. ¿Se utiliza evaluación de riesgos de las rutas de entrega para determinar donde se requieren controles de temperatura?	
233. ¿El vehículo con control de temperatura y/o contenedor se somete a mantenimiento y calibraciones regulares?	
234. ¿Se realizan mapeos de temperatura en condiciones representativas teniendo en cuenta las variaciones estacionales?	
235. ¿El transporte es de uso exclusivo para medicamentos?	
236. En caso de que no sean dedicados ¿existen procedimientos que aseguren la integridad y calidad del medicamento?	
237. ¿Se cuenta con procedimiento y personal designado para entregas de emergencia?	
238. ¿Cuándo el transporte se lleva a cabo por un tercero, el contrato abarca los requisitos del numeral 16.10 de la NOM-059-SSA1-2015?	
239. ¿La selección del contenedor y embalaje está basada en las temperaturas extremas exteriores previstas?	
240. ¿La selección del contenedor y embalaje está basada en el tiempo máximo estimado para el transporte como el almacenamiento de tránsito en la aduana?	
241. ¿Se encuentran calificados los empaques/embalajes?	
242. ¿Se encuentran validados los contenedores de transporte?	
243. ¿Los contenedores tienen etiquetas que proporcionan información suficiente sobre los requisitos y precauciones de manipulación y almacenamiento?	
244. ¿Se asegura que se mantuvieron las condiciones de temperatura correctas entre el fabricante, distribuidor y cliente?	
245. ¿Si se utilizan cajas aisladas, se colocan de tal forma que el producto no entra en contacto directo con los refrigerantes?	

Acta de Verificación Sanitaria No. _____

246. ¿El personal se encuentra capacitado en procedimientos de embalaje de cajas aislantes?	
247. ¿El personal se encuentra capacitado en procedimientos de reutilización de refrigerantes?	
248. ¿Se cuenta con un sistema de reutilización de refrigerantes que evite el uso de refrigerantes no fríos?	
249. ¿Existe una separación física adecuada entre refrigerantes fríos y congelados?	
250. ¿Se cuenta con procedimiento que describa el control de las variaciones de temperatura estacionales?	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

XI. LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO

PUNTO A VERIFICAR	Valor
251. ¿La liberación de hemoderivados están sujetas a liberación lote a lote por la Secretaria o la autoridad local?	252.
253. Los hemoderivados de importación ¿acreditan que el lote y la muestra durante el transporte ¿se mantuvieron dentro de las condiciones adecuadas de temperatura?	254.
255. Los hemoderivados de importación ¿acreditan que el sistema contenedor-cierre no se afectó durante la transportación?	256.

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

XII. SISTEMA DE INFORMACIÓN POSTERIOR A LA DONACIÓN

PUNTO A VERIFICAR	Valor
257. ¿Se cuenta con sistema de información posterior a la donación que asegure la trazabilidad del plasma desde el donante hasta los productos finales y viceversa, el sistema cumple con las disposiciones jurídicas aplicables en materia de datos personales?	
258. ¿El sistema de información permite el intercambio de información entre el fabricante y el banco de sangre de modo que puedan informarse incumplimientos posteriores a la donación?	
259. ¿Mediante el sistema se informa si se encuentra que el plasma no es apto para su utilización en el proceso de fabricación?	
260. ¿En el sistema se informa si cambia el estatus de un donante con resultados negativo para marcadores virales, ha donador con marcadores virales positivos para cualquier marcador viral, o se detecta carga viral por determinación de ácidos nucleicos?	
261. ¿Se documenta en el sistema si se descubre que los ensayos para marcadores virales no han sido llevados a cabo de acuerdo a procedimientos aprobados?	
262. ¿Se indica en el sistema si el donante desarrolla la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD), en la forma tradicional o en su variante (vCJD)?	
263. El sistema permite notificar si se detecta que el plasma recibido para fabricación de hemoderivados proviene de una unidad o componente de la sangre que causo efectos adversos a la transfusión?	
264. ¿Se tiene establecido documentado y justificado el límite de tiempo máximo prefijado entre la donación y la identificación de la información post-colecta, de modo que la información descubierta después de este periodo no desencadene acciones posteriores?	

<p>265. ¿El sistema garantizará la realización de ensayos adicionales a muestras de unidades individuales o de mezclas de plasmas de donaciones previas (como mínimo hasta 6 meses antes de la última donación negativa), en tales casos las donaciones que no han sido procesadas serán identificadas y retiradas?</p>	
<p>266. ¿Se realizará una evaluación cuidadosa de la información recibida, con vistas a determinar si ésta compromete la seguridad de los lotes de producto distribuidos y se requiere su retiro, según lo establecido en el sistema de retiro de productos del fabricante?</p>	
<p>267. Realizan revaloración de toda la documentación del lote o lotes involucrados en cuanto reciben la información?</p>	
<p>268. ¿Los resultados de la evaluación se ponen a disposición de la COFEPRIS inmediatamente para su conocimiento y acciones correspondientes, en cualquier caso donde existan evidencia de que una donación contribuyente a una mezcla de plasma se encontrara infectada con VIH o virus Hepatitis A, B o C o parvovirus B19 y se brindarán los argumentos del fabricante respecto a la continuación de la fabricación a partir de la mezcla implicada o de la retirada del(os) producto(s)?</p>	
<p>269. ¿Se tiene estipulado como medida precautoria el retiro de lotes de producto del mercado, si el pool de plasma incluye el plasma de un donador considerado altamente sospechoso de presentar CJD o vCJD?</p>	

COMENTARIOS

(Detallar observaciones anotando el punto que corresponda)

OBSERVACIONES GENERALES

DOCUMENTO DE CONSULTA