Certified copy

Regierungspräsidium Darmstadt

HESSEN

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_HE_01_GMP_2015_0126

Aktenzeichen/Reference Number:
II 23.2 (Bey) - 18 I 02 (111) - D 23

BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES HERSTELLERS MIT GMP

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- **Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG**
- **Art. 15 der Richtlinie 2001/20/EG**

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Biotest AG

Anschrift der Betriebsstätte
Biotest AG
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_HE_01_MIA_2013_0104 gemäß
  - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
  - Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG

  umgesetzt in deutsches Recht durch:
  § 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 06. Oktober 2015 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
  - Richtlinie 2003/94/EG

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with

- **Art. 111 (5) of Directive 2001/83/EC**
- **Art. 15 of Directive 2001/20/EC**

The competent authority of GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Biotest AG

Site address
Biotest AG
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_HE_01_MIA_2013_0104 in accordance with
  - Art. 40 of Directive 2001/83/EC
  - Art. 13 of Directive 2001/20/EC

  transposed in the following national legislation:
  Sect 13 para 1 and sect 72 Arzneimittelgesetz (German Drug Law)

From the knowledge gained during the inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 06 October 2015, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

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

Beyer - Röbig

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es sollte nicht zur Bestätigung der Übereinstimmung herangezogen werden, wenn seit der genannten Inspektion mehr als drei Jahre vergangen sind. Nach Ablauf dieser Zeit sollte mit der zuständigen Behörde Kontakt aufgenommen werden. Das Zertifikat ist nur bei Vorlage sämtlicher Seiten inklusive der Teile 1 und 2 gültig. Die Echtheit dieses Zertifikates kann ggf. durch die ausstellende Behörde bestätigt werden.

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.

Beyer-Röbig

Unterschrift: Doris Beyer-Röbig

Teil 2

- Humanarzneimittel
- Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen der Phasen I, II, III

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

- Die erlaubten Herstellungstätigkeiten umfassen vollständige und teilweise Herstellung (einschließlich verschiedener Prozesse wie Umfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen), Chargenfreigabe und -zertifizierung, Lagerung und Vertrieb der genannten Darreichungsformen sofern nicht anders angegeben;

- Die Qualitätskontrolle und/oder Freigabe und/oder Chargenzertifizierung ohne Herstellungsschritte sollten unter den entsprechenden Punkten spezifiziert werden;

- Unter der relevanten Produktart und Darreichungsform sollte auch angegeben werden, wenn der Hersteller Produkte mit speziellen Anforderungen herstellt, z.B. radioaktive Arzneimittel oder Arzneimittel, die Penicilline, Sulfonamide, Zytostatika, Cephalosporine, Stoffe mit hormoneller Wirkung oder andere potenziell gefährliche Wirkstoffe enthalten (anwendbar für alle Bereiche des Teils 1 mit Ausnahme 1.5.2 und 1.6).

1.1 Sterile Produkte

1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert

1.1.2.5 Andere endsterilisierte Produkte
Wasser für Injektionszwecke

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3.1 Biologische Arzneimittel

1.3.1.1 Blutzubereitungen

1.3.1.5 Biotechnologische Produkte

1.6 Qualitätskontrolle

1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität

1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.4 Biologisch

Part 2

- Human Medicinal Products
- Human Investigational Medicinal Products for phase I,II,III

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 or potentially hazardous active ingredients this should be stated under the relevant product type and dosage form (applicable to all sections of Part 1 apart from sections 1.5.2 and 1.6)

1.1 Sterile Products

1.1.2 Terminally sterilised

1.1.2.5 Other terminally sterilised prepared products
water for injection

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 Biological medicinal products

1.3.1.1 Blood products

1.3.1.5 Biotechnology products

1.6 Quality control testing

1.6.1 Microbiological: sterility

1.6.2 Microbiological: non-sterility

1.6.3 Chemical/Physical

1.6.4 Biological

Beyer-Röbig

Unterschrift: Doris Beyer-Röbig

2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

- Einfuhrtätigkeiten sind unter der entsprechenden Produktart in diesem Abschnitt zu erfassen; Einfuhrtätigkeiten von nur teilweise hergestellten Produkten sind ebenfalls in diesem Abschnitt zu spezifizieren;

- erlaubte Einfuhrtätigkeiten umfassen Lagerung und Vertrieb soweit nicht anders angegeben.

2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel

2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität

2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

2.1.3 Chemisch/Physikalisch

2.1.4 Biologisch

2.2 Chargenfreigabe eingeführter Arzneimittel

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.1 Blutzubereitungen

2.2.3.5 Biotechnologische Produkte

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen:
Zu 1.1.2.5: keine Chargenfreigabe

Zu 1.3.1.1: keine Chargenfreigabe

Zu 1.3.1.5: (Rekombinante Proteine/DNS):
Monoklonale Antikörper
Monoklonale Antikörper-Toxin-Konjugate

Zu 2.2.3.1:
Plasma zur Fraktionierung zur industriellen Weiterverarbeitung
Zwischenprodukte aus Plasma zur Fraktionierung:
Kryopräzipitat
Paste III (modifizierter Cohn Prozess)
Paste V (modifizierter Cohn Prozess)

Zu 2.2.3.5.:
Rekombinante Proteine/DNS
Monoklonale Antikörper
Monoklonale Antikörper-Toxin-Konjugate

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

- any importation activity in relation to imported product should be entered under the relevant product categories in this section; importation activities relating to partially manufactured product should also be included in this section;

- importation activities include storage and distribution unless informed to the contrary

2.1 Quality control testing of imported medicinal products

2.1.1 Microbiological: sterility

2.1.2 Microbiological: non-sterility

2.1.3 Chemical/Physical

2.1.4 Biological

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.3 Biological products

2.2.3.1 Blood products

2.2.3.5 Biotechnology products

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate:

Comments:
refer to 1.1.2.5: no batch certification

refer to 1.3.1.1: no batch certification

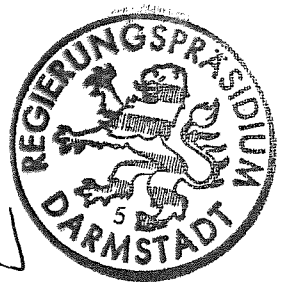
refer to 1.3.1.5: (Recombinant proteins/DNA):
Monoclonal antibodies
Monoclonal antibodies conjugated with toxins

refer to 2.2.3.1.:
plasma for fractionation for further large scale manufacturing
Intermediates made from plasma for fractionation:
cryoprecipitate
paste III (modified Cohn fractionation)
paste V (modified Cohn fractionation)

refer to 2.2.3.5.:
Recombinant proteins/DNS
Monoclonal antibodies
Monoclonal antibodies conjugated with toxins

Unterschrift: Doris Beyer-Röbig

08. Dezember 2015
Im Auftrag



Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Doris Beyer-Röbig
Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 125004

08 December 2015
On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Doris Beyer-Röbig
Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 125004

Unterschrift: Doris Beyer-Röbig

I hereby certify the literal identity of the foregoing copy with the original document presented to me.

Frankfurt am Main, 19 January 2016

(Dr. Gerald Beyer)
Notar

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dr. Gerald Beyer
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main **6. am 20.09.17**
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9582
9. Siegel/Stempel **10. Unterschrift**

i.A. Dr. Distler

Copia certificada

Presidencia gubernamental de Darmstadt

Certificado No. DE _ HE _ 01 _ GMP _ 2015 _ 0126

Número de referencia: II 23.2 (Bey) - 18 I 02 (111) - D 23

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BPM DE UN FABRICANTE

Parte 1

Emitido a continuación de una inspección de acuerdo con

- **Art. 111 (5) de la Directriz 2001/83/EC**
- **Art. 15 de la Directriz 2001/20/EC**

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente:

El fabricante
Biotest AG

Dirección del sitio
Biotest AG
Landsteinerstraβe 5
63303 Dreieich
Alemania

Se inspeccionó bajo el programa de inspección nacional en conexión con la autorización de fabricación No. DE _ HE _ 01 _ MIA _ 2013 _ 0104 de acuerdo con el

- Artículo 40 de la Directriz 2001/83/EC
- Artículo 13 de la Directriz 2001/20/EC

transpuestos en la siguiente legislación nacional:
Sec. 13 para 1 y sec. 72 Arzneimittelgesetz (Ley alemana de medicamentos).

A partir del conocimiento obtenido durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales se efectuó el 06 de Octubre de 2015, se considera que cumple con los requerimientos de Buenas prácticas de manufactura referidos en

- Los principios y guías de buenas prácticas de manufactura descritos en la
  - Directriz 2003/94/EC.

Este certificado refleja el estado del sitio de manufactura en el momento de la inspección descrito anteriormente y no debería suponerse que refleja el estatus de cumplimiento si han transcurrido más de tres años a partir de la fecha de dicha inspección, tiempo después del cual la autoridad emisora debería consultarse. Este certificado es válido solamente cuando se presenta con todas las páginas y tanto la Parte 1 como la 2. La autenticidad de este certificado puede verificarse con la autoridad emisora.

DE_HE_01_GMP_2015_0126 08.12.2015 Firma: Doris Beyer-Röbig *Firma ilegible*

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

Parte 2

Productos medicinales para humanos
Productos medicinales en investigación para humanos, para fase I, II, III

1. **OPERACIONES DE MANUFACTURA**

- Las operaciones de manufactura autorizadas incluyen fabricación total y parcial (incluyendo varios procesos de división, empaque o presentación), liberación y certificación de lote, almacenamiento y distribución de formas farmacéuticas específicas excepto que se informe lo contrario;
- **Las actividades de ensayos y/o liberación por parte de control de calidad y certificación de lote sin operaciones de manufactura deberían especificarse bajo los ítems relevantes;**
- Si la compañía está comprometida en la manufactura de productos con requisitos especiales por ejemplo productos radio farmacéuticos o productos que contienen penicilina, sulfonamida, citotóxicos, cefalosporinas, sustancias con actividad hormonal u otra, u otros ingredientes activos potencialmente peligrosos, esto debería declararse bajo el tipo de producto y forma farmacéutica relevante (aplicable a todas las secciones de la Parte 1 salvo las secciones 1.5.2 y 1.6).

1.1 Productos estériles

1.1.2 Esterilizados de forma terminal

1.1.2.5 Otros productos preparados esterilizados de forma terminal
Agua para inyección

1.3 Productos medicinales biológicos

1.3.1 Productos medicinales biológicos
1.3.1.1 Productos sanguíneos
1.3.1.5 Productos biotecnológicos

1.6 Ensayos de control de calidad

1.6.1 Microbiológicos: Esterilidad
1.6.2 Microbiológicos: Diferente a esterilidad
1.6.3 Químicos / Físicos
1.6.4 Biológicos

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES

- Cualquier actividad de importación en relación con el producto importado, debería ingresarse bajo las categorías del producto relevante en esta sección. Las actividades de importación en relación a producto fabricado parcialmente deberían también incluirse en esta sección;

- Actividades de importación, que incluyen almacenamiento y distribución, a menos que se informe lo contrario.

2.1 Ensayos de control de calidad de productos medicinales importados

2.1.1 Microbiológicos: Esterilidad
2.1.2 Microbiológicos: Diferente a esterilidad
2.1.3 Químicos / Físicos
2.1.4 Biológicos

2.2 Certificación de lote de productos medicinales importados

2.2.3 Productos biológicos
2.2.3.1 Productos sanguíneos
2.2.3.5 Productos biotecnológicos

Alguna restricción o comentario aclaratorio relacionado con el alcance de este certificado:

Comentarios:
Refiérase a 1.1.2.5: sin certificación de lote

Refiérase a 1.3.1.1: sin certificación de lote

Refiérase a 1.3.1.5: (Proteínas / DNA recombinantes):
Anticuerpos monoclonales
Anticuerpos monoclonales conjugados con toxinas

Refiérase a 2.2.3.1.:
Plasma para fraccionamiento para fabricación a gran escala
Intermediarios hechos a partir de Plasma para fraccionamiento:
Crio precipitado
Pasta III (fraccionamiento modificado de Cohn)
Pasta V (fraccionamiento modificado de Cohn)

Refiérase a 2.2.3.5.:
Proteínas / DNA recombinantes
Anticuerpos monoclonales
Anticuerpos monoclonales conjugados con toxinas

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

08 de Diciembre de 2015
En representación

Hay un sello de la presidencia gubernamental de Darmstadt - 5

Firma ilegible

Nombre y firma de la persona autorizada por la autoridad competente

Doris Beyer-Röbig
Presidencia gubernamental de Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Alemania

Tel.: +49(0)6151 125004

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

Yo, por medio del presente documento, certifico que la copia anterior es literalmente idéntica al documento original a mí presentado.

Frankfurt am Main, 19 de Enero de 2016

Firma ilegible

(Dr. Gerald Beyer)
Notario

Hay un timbre de Gerald Beyer Notario en Frankfurt am Main

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   El presente documento público

2. ha sido firmado por Dr. Gerald Beyer

3. quien actúa en calidad de Notario designado oficialmente

4. y está revestido del sello / timbre del Notario

Certificado

5. en Frankfurt / Main 6. 20.09.17

7. a través del Presidente del tribunal regional

8. bajo el número 91 Ea A 9582

9. Sello / Timbre

Hay un sello por duplicado del Presidente del tribunal regional de Frankfurt am Main

10. Firma

Firma ilegible
i.A. Dr. Distler

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991