*APOSTILLE*

*(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)*

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   LORIE F BRODZINSKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   LORIE F BRODZINSKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF OCTOBER 2017
7. BY: Ford M Scudder
   State Treasurer
8. NO: A627111
9. SEAL/STAMP:




10. SIGNATURE

Ford M Scudder
State Treasurer

Certificate Number: 140010471

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

*Certificate No: IT/GMP/E/5/2017*

## CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

### Part 1

**Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC**

The competent authority of Italy confirms the following:

The manufacturer: **Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company**
Site address: **Bo Tierras Nuevas Road 686, Km 2.3 Manatì, 00674 Puerto Rico (USA)**

Has been inspected in connection with marketing authorisation(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 111(4) of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation: D.lgs 219/06 Art. 53.

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **03-*07 April 2017*,** 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. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restriction or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2.

The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If does not appear, please contact the issuing authority.

Part 2

Name and address of the site: **Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Bo Tierras Nuevas Road 686 Km 2.3 Manati, (PR) 00674 Puerto Rico**

| Human Medicinal Products |
|---|

| | |
|---|---|
| **1 - MANUFACTURING OPERATIONS** | |
| **1.1** | **Sterile products** |
| | *1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)*<br>1.1.1.2 Lyophilisates<br>1.1.1.4 Small volume liquids |
| | *1.1.2 Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms)*<br>1.1.2.3 Small volume liquids |
| **1.3** | **Biological medicinal products** |
| | *1.3.1 Biological medicinal products*<br>1.3.1.5 Biotechnology products |
| **1.5.2** | **1.5.2 Secondary packing** |
| **1.6** | **Quality control testing** |
| | 1.6.1 Microbiological: sterility<br>1.6.2 Microbiological: non-sterility<br>1.6.3 Chemical/Physical<br>1.6.4 Biological |

**Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Manufacturing operations:**

***Inspection related to the following products/activities:***

1.5.2 relates to Orencia, (ABATACEPT) solution for injection in pre-filled syringes

Orencia, (ABATACEPT) powder for concentrate for solution for infusion (manufacture of finished product, primary packaging, QC of finished product, stability testing on FP)

Orencia, (ABATACEPT) solution for injection in pre-filled syringes (manufacture of finished product, primary packaging, secondary packaging, QC of finished product, stability testing on FP)

Abilify, (ARIPIPRAZOLE) solution for injection (manufacture of finished product, primary packaging, QC of finished product, stability on FP)

Sustiva, (EFAVIRENZ) film coated tablet (stability testing on Drug Substance Efavirenz)

Nulojix, (BELATACEPT) powder for concentrate for solution for infusion (manufacture of finished product, primary packaging, QC of finished product, stability testing on FP)

Yervoy, (Ipilimumab) Concentrate for solution for infusion
(Manufacture of finished products; Primary packaging; Quality control of finished products, stability testing on FP)

OPDIVO, (NIVOLUMAB) Concentrate for solution for infusion
(Manufacture of finished products; Primary packaging; Quality control of finished products)

Empliciti, (ELOTUZUMAB) Powder for concentrate for solution for infusion
(Manufacture of finished products; Primary packaging; Quality control of finished products)

**Rome,**

**Name and signature of the authorised person of the Competent Authority of Republic of Italy**

*Dr. Renato Massimi*

*Agenzia Italiana del Farmaco*
*Italian Medicines Agency*
*GMP Inspectorate*

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

E' copia conforme all'originale
composta di n. 3 fogli
Roma il 17 OTT 2017

TRADUCCIÓN OFICIAL N.º 10627 de un documento original escrito en inglés. Para su verificación, lleva el sello de María Margarita De La Pava A., Traductora e Intérprete Oficial por Resolución N.º 359 del 1 de marzo de 1990 del Ministerio de Justicia.

*APOSTILLA*

(*CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961*)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:

   LORIE F BRODZINSKI
3. EN CALIDAD DE:

   NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:

   LORIE F BRODZINSKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 25 DE OCTUBRE DE 2017
7. POR: Ford M Scudder

   Tesorero de Estado
8. No. A627111
9. SELLO/TIMBRE:

10. FIRMA [Firma ilegible]

    Ford M Scudder

    Tesorero de Estado

[Sello REDONDO EN EL QUE SE LEE: el gran sello del estado de nueva jersey]

M Margarita DePA
Ma. MARGARITA DE LA PAVA A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
RESOLUCION No. 359 MARZO 1 DEL 90

TRADUCCIÓN OFICIAL N.º 10627 de un documento original escrito en inglés. Para su verificación, lleva el sello de María Margarita De La Pava A., Traductora e Intérprete Oficial por Resolución N.º 359 del 1 de marzo de 1990 del Ministerio de Justicia.

Número de certificado: 140010471

Verifique este certificado en

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

[Sello en italiano]

[Texto en italiano]

*Certificado No.: IT/GMP/E/5/2017*

CERTIFICADO DE CUMPLIMENTO DE BPF DE UN FABRICANTE

Parte 1

**Emitido tras realizar la inspección en conformidad con el artículo 111(5) de la Directiva 2001/83/CE**

La autoridad competente de Italia confirma lo siguiente:

El fabricante: **Bristol-Meyers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Sociedad de Responsabilidad Limitada**

Dirección del centro: **Bo Tierras Nuevas Road 686, Km 2.3 Manatì, 00674 Puerto Rico (EE.UU.)**

Ha sido inspeccionado en relación con las autorizaciones de comercialización que enumeran fabricantes situados fuera del Espacio Económico Europeo de acuerdo con el art. 111(4) de la Directiva 2001/83/CE incorporada en la siguiente legislación nacional: D.lgs 219/06 art. 53.

Con base en el conocimiento adquirido durante la inspección de este fabricante, la último de las cuales se realizó entre el **03 - 07 de abril de 2017**, se considera que cumple con los



Ma. MARGARITA DE LA PAVA A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
RESOLUCION No. 359 MARZO 1 DEL 90.

principios y directrices de las buenas prácticas de fabricación establecidos en la Directiva 2003/94/CE.

Este certificado refleja el estado del centro de fabricación en el momento de la inspección mencionada anteriormente y no se debe confiar en que refleje el estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de dicha inspección. Sin embargo, este período de validez puede reducirse o ampliarse mediante los principios de gestión de riesgos reglamentarios entrando en el campo Observaciones de restricción o aclaración. Este certificado es válido solo si se presenta con todas las páginas y las Partes 1 y 2.

La autenticidad de este certificado se puede verificar en EudraGMDP. Si no aparece, póngase en contacto con la autoridad emisora.

**Parte 2**

| | |
|---|---|
| Nombre y dirección del centro: | Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.<br>Sociedad de responsabilidad limitada<br>Bo Tierras Nuevas Road 686 Km 2.3 Manati, (PR) 00674 Puerto Rico |

| |
|---|
| Medicamentos de uso humano |

| | |
|---|---|
| **1. OPERACIONES DE FABRICACIÓN** | |
| 1.1 | **Productos esterilizados** |

Ma. MARGARITA DE LA PAVA A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
RESOLUCION No. 359 MARZO 1 DEL 90.

| | |
|---|---|
| | *1.1.1 Preparados asépticamente (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*<br>1.1.1.2 Liofilizados<br>1.1.1.4 Líquidos de pequeño volumen |
| | *1.1.2 Sometidos a esterilización terminal (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*<br>1.1.2.3 Líquidos de pequeño volumen |
| 1.3 | **Medicamentos biológicos** |
| | *1.3.1 Medicamentos biológicos*<br>1.3.1.5 Productos biotecnológicos |
| **1.5.2** | **1.5.2 Acondicionamiento secundario** |
| 1.6 | **Pruebas de control de calidad** |
| | 1.6.1 Microbiológicas: esterilidad<br>1.6.2 Microbiológicas: no esterilidad<br>1.6.3 Químico-físicas<br>1.6.4 Biológicas |

**Cualquier restricción o aclaración relacionada con el alcance de estas operaciones de fabricación:**

***Inspección relacionada con los siguientes productos / actividades:***

1.5.2 se refiere a Orencia, (ABATACEPT) solución inyectable en jeringas precargadas

Orencia, (ABATACEPT) polvo para concentrado para solución para infusión (fabricación de producto terminado, acondicionamiento primario, control de calidad de producto terminado, pruebas de estabilidad en FP).

Ma. MARGARITA DE LA PAVA A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
RESOLUCION No. 359 MARZO 1 DEL 90

Orencia, (ABATACEPT), solución inyectable en jeringas precargadas (fabricación de productos terminados, acondicionamiento primario y secundario, control de calidad del producto terminado, pruebas de estabilidad en FP).

Abilify, (ARIPIPRAZOLE) solución inyectable (fabricación de producto terminado, acondicionamiento primario, control de calidad de producto terminado, estabilidad en FP).

Sustiva, (EFAVIRENZ) comprimido recubierto con película (prueba de estabilidad en la sustancia farmacológica Efavirenz).

Nulojix, (BELATACEPT) polvo para concentrado para solución para infusión (fabricación de producto terminado, acondicionamiento primario, control de calidad del producto terminado, pruebas de estabilidad en FP).

Yervoy, (Ipilimumab) Concentrado para solución para infusión.

(Fabricación de productos terminados; acondicionamiento primario; control de calidad de productos terminados, pruebas de estabilidad en FP).

OPDIVO, (NIVOLUMAB) Concentrado para solución para infusión.

(Fabricación de productos terminados; acondicionamiento primario; control de calidad de productos terminados).

Empliciti, (ELOTUZUMAB) Polvo para concentrado para solución para infusión.

(Fabricación de productos terminados; acondicionamiento primario; control de calidad de productos terminados).

Roma,

Nombre y firma de la persona autorizada por la Autoridad Competente de la República de Italia

*Dr. Renato Massimi*

*[Firma ilegible]*

*[Texto en italiano]*
*Agencia Italiana del Fármaco*
*Inspectoría de MPF*

[Sello en italiano]

Esta es una traducción fiel y completa del documento original escrito en inglés, del cual se archiva una copia en esta oficina de traducciones.
Bogotá D. C., 7 de Marzo del 2018

Ma. MARGARITA DE LA PAVA A.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL - INGLÉS
RESOLUCION No. 359 MARZO 1 DEL 90