Traducción #11

MEHRAUSFERTIGUNG / ENGROSSMENT

Regierungspräsidium Darmstadt

HESSEN

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_HE_01_GMP_2015_0024

Aktenzeichen/Reference Number:
II 23.2 Ka-18 I 02(1)FA 300

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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstraße 50/Industriepark Hoechst
H500, H590, H600
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_HE_01_MIA_2014_0028 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 26. August 2014 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

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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Site address
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstraße 50/Industriepark Hoechst
H500, H590, H600
65926 Frankfurt am Main
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_HE_01_MIA_2014_0028 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 26 August 2014, 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

Richtlinie 2003/94/EG - Directive 2003/94/EC

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.

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

1.1.1 Aseptisch hergestellt

1.1.1.2 Lyophilisate

1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen

Spezielle Anforderungen
4 Zytostatika

1.1.1.5 Feste Formen und Implantate

Spezielle Anforderungen
2 Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung

1.1.1.6 Andere aseptisch hergestellte Produkte
Mikropartikel

Spezielle Anforderungen
2 Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung

1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert

1.1.2.1 Großvolumige flüssige Darreichungsformen

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen

1.2 Nichtsterile Produkte

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

1.1.1 Aseptically prepared

1.1.1.2 Lyophilisates

1.1.1.4 Small volume liquids

Special requirements
4 Cytotoxics/cytostatics

1.1.1.5 Solids and implants

Special requirements
2 Hormones or substances with hormonal activity

1.1.1.6 Other aseptically prepared products
Microparticles

Special requirements
2 Hormones or substances with hormonal activity

1.1.2 Terminally sterilised

1.1.2.1 Large volume liquids

1.1.2.3 Small volume liquids

1.2. Non-sterile products

1.2.1 Nichtsterile Produkte

1.2.1.1 Hartkapseln

1.2.1.5 Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung

1.2.1.6 Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung

1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen

1.2.1.9 Zubereitungen unter Druck

1.2.1.11 Halbfeste Arzneiformen

1.2.1.12 Suppositorien

1.2.1.13 Tabletten

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3.1 Biologische Arzneimittel

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

1.2.1 Non-sterile products

1.2.1.1 Capsules, hard shell

1.2.1.5 Liquids for external use

1.2.1.6 Liquids for internal use

1.2.1.8 Other solid dosage forms

1.2.1.9 Pressurised preparations

1.2.1.11 Semi-solids

1.2.1.12 Suppositories

1.2.1.13 Tablets

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 Biological medicinal 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

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

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.2 Nichtsterile Produkte

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.5 Biotechnologische Produkte

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

2.2.1 Sterile Products

2.2.1.1 Aseptically prepared

2.2.2 Non-sterile products

2.2.3 Biological products

2.2.3.5 Biotechnology products

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: zu 1.1.1.2: Sekundärverpackung und Freigabe bei Bleomycin, andere Produkte nur Freigabe
zu 1.1.1.6: Teilherstellung (Intermediat)
zu 1.2.1.1, 1.2.1.9, 1.2.12, 1.2.13: nur Chargenfreigabe
zu 1.2.1.8: Granulate, Puder, Pulver

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

Comments: acc. 1.1.1.1: Secondary packaging and batch release of Bleomycin, other products batch release only
acc. 1.1.1.6: Partly manufacturing (Intermediate)
acc. 1.2.1.1, 1.2.1.9, 1.2.12, 1.2.13: batch release only
acc. 1.2.1.8: Granules, powder

20. März 2015
Im Auftrag

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Alexa Kraft

20 March 2015
On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Alexa Kraft

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT 14

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Frau Kraft
3. in ihrer Eigenschaft als Amtfrau
4. sie ist versehen mit einem Siegel des
   Regierungspräsidiums Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt
6. am 01.07.2015
7. durch das Regierungspräsidium Darmstadt
8. unter Nr. -A-5160/2015
9. Siegel
10. Unterschrift

Silke Büchner
Verwaltungsangestellte

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT 14

Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 125219

Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 125219

Certificado Nº: DE_HE_01_GMP_2015_0024

Número de referencia: II 23.2 Ka-18 I 02 (1)FA 300

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS MANUFACTURERAS POR PARTE DE UN FABRICANTE

Parte I

Emitido después de realizar una inspección en cumplimiento de:

- **El Artículo 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE**
- **El Artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE**

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente:

El fabricante
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dirección de la planta
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
BrüningstraBe 50/Industriepark Hoechst
H500, H590, H600
65926 Frankfurt am Main
Alemania

- recibió la inspección de acuerdo con el programa nacional de inspección en relación a la autorización de fabricación Nº. DE_HE_01_MIA_2014_0095 en cumplimiento de
  - El Artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE
  - El Artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE

incorporado en la siguiente legislación nacional:
Sección 13 Parágrafo 1 y Sección 72 Arzneimittelgesetz (Ley de Medicamentos de Alemania)

Del conocimiento obtenido durante el desarrollo de la inspección a este fabricante, la última de las cuales ocurrió el 26 de agosto 2014, se considera que cumple con los requerimientos de las Buenas Prácticas Manufactureras mencionadas en

- los principios y pautas de las Buenas Prácticas Manufactureras establecidos en

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

- la Directiva 2003/94/CE

Este certificado refleja el estatus de la planta de fabricación en el momento de la inspección mencionada y no se debe entender que refleja el estatus de cumplimiento si han pasado más de tres años desde la fecha de la inspección, tiempo a partir del cual se debe consultar a la autoridad que emitió el certificado. Este certificado solo es válido si se presentan las dos partes 1 y 2 con todas sus páginas. La autenticidad de este certificado se puede verificar con la autoridad que lo emite.

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

- Productos Medicinales para Humanos
- Productos para Investigaciones Medicinales Humanas para las fases I,II, III

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

- las operaciones manufactureras autorizadas incluyen la fabricación total o parcial (incluyendo varios procesos de dividir, empacar o presentaciones) liberación y certificación de lotes, almacenamiento y distribución de formas farmacéuticas específicas, a no ser que se informe lo contrario;

- **las pruebas de control de calidad y/o actividades de liberación y certificación de lotes sin operaciones manufactureras se deben especificar bajo los ítems relevantes;**

- si la compañía participa de la fabricación de los productos con requerimientos especiales, por ejemplo, radiofarmacéuticos o productos que contienen penicilina, sulfonamidas, citotóxicos, cefalospirinas, substancias con actividad hormonal u otros ingredientes activos peligrosos se debe declarar bajo el tipo de producto relevante y la forma farmacéutica (aplicable a toda la sección de la Parte 1 diferente de las secciones 1.5.2 y 1.6)

1.1 Productos estériles

1.1.1 Preparados Asépticamente

1.1.1.2 Liofilizados

1.1.1.4 Líquidos en pequeños volúmenes
Requerimientos especiales
4 Citotóxicos/citostáticos

1.1.1.5 Sólidos e implantes
Requerimientos especiales
2 Hormonas o substancias con actividad hormonal

1.1.1.6 Otros productos preparados asépticamente
Micropartículas

Requerimientos especiales
2 Hormonas o substancias con actividad hormonal

1.1.2 Esterilizados para el usuario final

1.1.2.1 Líquidos en grandes volúmenes
1.1.2.3 Líquidos en pequeños volúmenes

1.2 Productos no estériles

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

1.2.1 Productos no estériles

1.2.1.1 Cápsulas, cubierta dura

1.2.1.5 Líquidos para uso externo

1.2.1.6 Líquidos para uso interno

1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas

1.2.1.9 Preparaciones presurizadas

1.2.1.11 Semisólidos

1.2.1.12 Supositorios

1.2.1.13 Comprimidos

1.3 Productos medicinales biológicos

1.3.1 Productos medicinales biológicos

1.3.1.5 Productos biotecnológicos

1.6 Pruebas de control de calidad

1.6.1 Microbiológicas: esterilidad

1.6.2 Microbiológicas: no esterilidad

1.6.3 Físico/químicas

1.6.4 Biológicas

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES

- cualquier actividad de importación en relación a los productos importados se deben registrar bajo la categoría de productos relevantes en esta sección; las actividades de importación en relación a los productos parcialmente fabricados se deben incluir en esta sección;

- las actividades de importación incluyen el almacenamiento y distribución a menos que se diga lo contrario

2.1 Pruebas de control de calidad de productos medicinales importados

2.1.1 Microbiológicas: esterilidad

2.1.2 Microbiológicas: no esterilidad

2.1.3 Físico/químicas

2.1.4 Biológicas

2.2 Certificación de lotes de productos medicinales importados

2.2.1 Productos estériles

2.2.1.1 Preparados Asépticamente

2.2.2 Productos no estériles

2.2.3 Productos biológicos

2.2.3.5 Productos biotecnológicos

Cualquier comentario de restricción o aclaración en relación al alcance de este certificado tiene:

Comentario: en relación a 1.1.1.1: Empaques secundario y liberaciones de lote de Bleomicina, otras certificaciones lote únicamente
En relación a 1.1.1.6: Fabricación parcial (productos intermedios)
En relación a 1.2.1.1, 1.2.1.9, 1.2.12, 1.2.13: solo liberaciones de lote
En relación a 1.2.1.8: Gránulos, polvo

---

20 de marzo de 2015

En representación de

[firma]

[sello:]

Nombre y firma de la persona autorizada de la Autoridad Competente

Alexa Kraft

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

[Apostilla en alemán.]

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

Regierungsprasidium Darmstadt
Pharmazie
Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Alemania

Tel.:+49 (0) 6151 125326

Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el documento impreso en estas hojas es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 08 de marzo de 2016.

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: ALMARIO ALMARIO JAVIER FERNANDO
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revétu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA D.C
(At: - Á:)

El: 3/22/2016 11:44:09 a.m.
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: L2QDW1144206400
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(Name of the holder of document: Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION CERTIFICACION DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS MANUFACTURERAS POR PARTE DE UN FABRICANTE
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 7
(Number of sheets: - Nombre de feuilles:)

070041004457871

DE HE 01 GMP 2015 0024 Expedido (mm/dd/aaaa): 03/08/2016

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
ALFONSO DE JESUS VELEZ RIVAS
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones