TRADUCCIÓN OFICIAL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL No. 250417-00 DE UN DOCUMENTO QUE DICE:

A quien pueda Interesar

03 de Abril de 2017

CARTA DE CONFIRMACION

Certificado de GMP para el sitio de producción de Parenterales F. Hoffmann- La Roche Ltd, Basilea, Suiza

Nosotros, F. Hoffmann- La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basilea, Suiza, por medio de la presente confirmamos que el Certificado de GMP adjunto para el sitio de producción de Parenterales F. Hoffmann- La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea, es copia verdadera del documento original.

Atentamente,

Firmas:

Dr. Bernd Thern
Gerente de Calidad Global

Gernot Scharf
Gerente de Calidad Global

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

F. Hoffmann –La Roche Ltd CH-4070 Basilea PTOP
Bldg/room 683/3C372
TEL. +41 61 688 7310
bernd.thern@roche.com

SWISS**medic**

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO GMP

Por medio de la presente certificamos:

Que la compañía **F. Hoffman-La Roche Ltd** con sede en **Betriebsstandort Basilea (que fabrica productos Parenterales a granel y medicinales) Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea Suiza,** ha sido debidamente autorizada para fabricar y distribuir productos medicinales, incluyendo la licencia de fabricación las siguientes formas de dosificación:

- formas de dosis líquida (que incluyen formas preparadas de manera aséptica)
- APIs biológicos, productos a granel y productos medicinales producidos mediante tecnologías recombinantes, hibridoma y anticuerpos monclonales.

Que los productos medicinales terminados colocados en el mercado en Suiza por la compañía están sujetos a valoración y autorización por parte de nuestra agencia;

Que la compañía mantiene el nivel requerido de buenas prácticas en la fabricación de productos farmacéuticos de acuerdo a las reglamentaciones suizas vigentes. Estas reglamentaciones se encuentran de acuerdo con los requerimientos para buenas prácticas en la fabricación y control de calidad de la convención de inspección farmacéutica/esquema de cooperación (PIC/S) y las directrices de la Comisión Europea;

Que la planta de fabricación de la compañía se encuentra sujeta a inspecciones oficiales periódicas; la última inspección regular se llevó a cabo del **14-16 de noviembre de 2016**;

Que los requerimientos respecto a la fabricación y control de calidad para productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos para exportación son idénticos a los que aplican a los productos que se venden en Suiza

Berna, 30 de enero de 2017

Swissmedic, Agencia Suiza
para Productos Terapéuticos

No. 16-2110

Firma
Dr. Alfred Ryf

SELLO:
Agencia Suiza para productos terapéuticos
Swissmedic

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

LEGALIZACIÓN

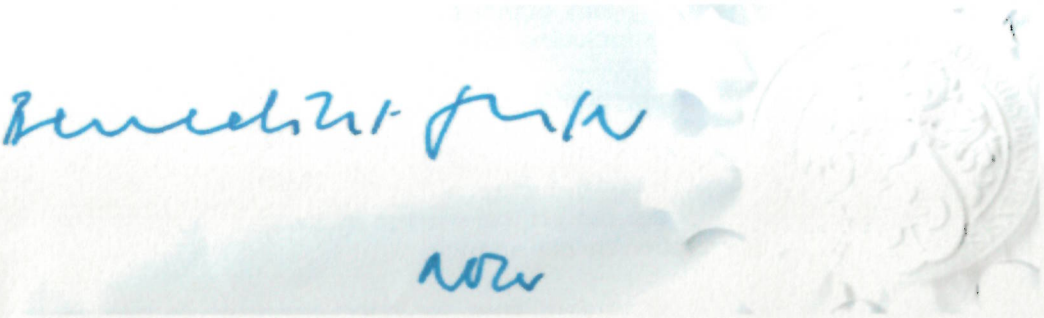
Yo, Dr. Benedikt A. Suter, el suscrito notario público juramentado al Estado de Basilea (Suiza) por medio de la presente certifico que la firma en la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, una compañía limitada bajo la ley suiza que tiene como sede a Basilea, (Suiza), colocada por el **Sr. Dr. Bernd Thern**, ciudadano alemán residente en Riehen (Suiza), y el **Sr. Gernot Scharf**, ciudadano alemán residente en Obermumpf (Suiza), ambos con derecho a firmar conjuntamente, ambos como poder habientes ("Prokurist"), ambos identificados mediante comparación con otras muestras de firmas indudablemente auténticas.

Basilea, hoy 11 (once) de Abril de 2017 (dos mil diecisiete)

FIRMA Y SELLO:

Dr. BENEDIKT SUTER - NOTARIO

SELLO SECO DEL NOTARIO



LegProt 2017/1366

FIRMA Y SELLO DEL TRADUCTOR:

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

To Whom It May Concern

03 April 2017

CONFIRMATION LETTER
GMP Certificate for the Parenterals Production Site F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland, herewith confirm that the attached GMP Certificate for Parenterals Production Site F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, is a copy of the original document.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Dr. Bernd Thern
Global Quality Manager

Gernot Scharf
Global Quality Manager

F. Hoffmann-La Roche Ltd CH-4070 Basel
PTQPC
Bldg/Room 683/3C372
Tel. +41-61-688 7310
bernd.thern@roche.com

swissmedic

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE

We certify herewith

that the company **F. Hoffmann-La Roche Ltd** with its site **Betriebsstandort Basel (manufacturing of bulk and medicinal products Parenterals), Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland**, has been duly authorized to manufacture and distribute medicinal products, the manufacturing licence including following dosage forms:

- liquid dosage forms (including aseptically prepared forms)
- biological APIs, bulk and medicinal products produced by means of recombinant technologies, hybridoma and monoclonal antibodies

that the finished medicinal products put on the market in Switzerland by the company are subject to appraisal and authorisation by our agency;

that the company is keeping the required level for good practices in the manufacture of pharmaceutical products according to the Swiss regulations in force. These regulations are in accordance with the requirements for good practices in the manufacture and quality control of the Pharmaceutical Inspection Convention /Co-operation Scheme (PIC/S) and the Directives of the European Commission;

that the manufacturing plant of the company is subject to official periodic inspections; the last regular inspection was conducted on **November 14-16, 2016**;

that the requirements regarding manufacture and quality control for pharmaceutical products for export are identical to those applicable to products sold in Switzerland.

Berne, January 30, 2017
No. 16-2110

Swissmedic, Swiss Agency for Therapeutic Products

Dr. Alfred Ryf

Swiss Agency for Therapeutic Products
swissmedic

Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic | Hallerstrasse 7 | Postfach | CH-3000 Bern 9 | www.swissmedic.ch | Tel. +41 58 462 02 11 | Fax +41 58 462 02 12

GD_0204

Legalisation

I, Dr. Benedikt A. Suter, the undersigned, sworn notary public to Basel-Stadt (Switzerland) do hereby certify that the signature on the first page is that of **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, a limited company under Swiss law, having its seat in Basel (Switzerland), affixed by Mr **Dr. Bernd Thern**, German citizen, domiciled in Riehen (Switzerland), and Mr **Gernot Scharf**, German citizen, domiciled in Obermumpf (Switzerland), both with the right to sign jointly at two, both as a proxy holder ("Prokurist"), both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 11th (eleventh) day of April 2017 (two thousand and seventeen).

Dr. Benedikt A. Suter

Legal Prot. 2017/1366

To Whom It May Concern

08 December 2017

CONFIRMATION LETTER
GMP Certificate Delpharm Milano S.R.L.

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland, herewith confirm that the attached GMP Certificate for Delpharm Milano S.R.L., Via Carnevale, 1, Segrate, 20090, Italy, is a copy of the original document.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Dr. Hubert Zumbihl
Global Head Supply Chain &
Distribution Quality

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Dr. Joerg Garbe
Global Quality Manager
CH-4070 Basel

Isa Ferreira
Head of Business Process Management &
Artworks Quality

F. Hoffmann-La Roche Ltd CH-4070 Basel PTQP Bldg/Room 683/3C272 Tel. + 4161 687 4513 basel.gmpdocuments@roche.com



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Certificate No: IT/191-1/H/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 DELPHARM MILANO S.R.L.
Site address VIA CARNEVALE,1 - 20090 SEGRATE (MI)

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. aAMM - 166/2017 dated 10/19/2017 in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC/ transposed in the following national legislation: D. Lvo 219/2006 Art. 50.

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on 05/12/2017, 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.

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.
The authenticity of this certificate may be verified with the issuing authority.

AIFA: Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel.+390659784410 Fax +390659784312
website:
SS : 4559

PC
GMP

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Part 2

Name and address of the site: DELPHARM MILANO S.R.L. - VIA CARNEVALE,1 , 20090 SEGRATE(MI)

Human Medicinal Products

Authorised Operations

Manufacturing Operations (Part 1)
Importation of medicinal products (Part 2)

PART 1 - MANUFACTURING OPERATIONS

1.2	**Non-sterile products**		
	1.2.1	*Non-sterile products*	
		1.2.1.1	Capsules, hard shell Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics Immuno-suppresives
		1.2.1.6	Liquids for internal use
		1.2.1.13	Tablets Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics Immuno-suppresives
		1.2.1.17	Other non-sterile medicinal product: Manufacture of intermediates (bulk): granules for further processing
	1.2.2	*Batch certification*	
1.5	**Packaging**		
	1.5.1	*Primary packing*	
		1.5.1.1	Capsules, hard shell Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics
		1.5.1.2	Capsules, soft shell
		1.5.1.6	Liquids for internal use
		1.5.1.13	Tablets Special Requirements:

AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel.+390659784410 Fax +390659784312
website:
SIS : 4559

PC
GMP

		Cytotoxics/cytostatics
	1.5.2	*Secondary packing*
1.6	**Quality control testing**	
	1.6.2	*Microbiological: non-sterility*
	1.6.3	*Chemical/Physical*

PART 2 - IMPORTATION OF MEDICAL PRODUCTS

2.1	**Quality control testing of imported medical products**	
	2.1.2	*Microbiological: non-sterility*
	2.1.3	*Chemical/Physical*
2.2	**Batch certification only (list of product types)**	
	2.2.1	*Sterile products*
		2.2.1.1 Aseptically prepared products
		2.2.1.2 Terminally sterilised
	2.2.2	*Non-sterile products*
2.3	**Other importation activities**	
	2.3.1	*Site of physical importation*
	2.3.2	*Importation of intermediate which undergoes further processing*

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these Importing operations:
2.2.1.1 Aseptically prepared products : lyophilisates; small volume liquids; other: powders ;
2.2.1.2 Terminally sterilised : small volume liquids ;
2.2.2 Non-sterile products: tablets; liquids for internal use ;
2.3.2 Importation of intermediate which undergoes further processing: primary packaging (also citotoxic/citostatic), secondary packaging: hard capsules in bulk, soft capsules in bulk, tablets in bulk;

Name and address of the site: DELPHARM MILANO S.R.L. - VIA CARNEVALE,1 , 20090 SEGRATE(MI)

Human Medicinal Products

Authorised Operations
Manufacturing Operations (Part 1)

AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel.+390659784410 Fax +390659784312
website:
SIS : 4559

FC
GMP

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Importation of medicinal products (Part 2)		
PART 1 - MANUFACTURING OPERATIONS OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS		
1.1	**Sterile investigational medical products**	
	1.1.3	*Batch certification*
1.2	**Non-sterile investigational medical products**	
	1.2.1	*Non-sterile products* 1.2.1.13 Tablets Special Requirements: Cytotoxics/cytostatics Other : Immuno-suppresives
	1.2.2	*Batch certification*
1.6	**Quality control testing**	
	1.6.2	*Microbiological: non-sterility*
	1.6.3	*Chemical/Physical*

PART 2 - IMPORTATION OF INVESTIGATIONAL MEDICAL PRODUCTS		
2.2	**Batch certification of imported of investigational medical products**	
	2.2.2	*Non-sterile products*
2.3	**Other importation activities**	
	2.3.1	*Site of physical importation*

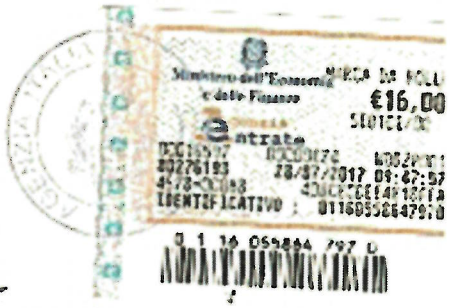
Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of these importing operations:

2.2.2 Non-sterile products: hard capsules; tablets;

Rome, 10/23/2017

AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel.+390659784410 Fax +390659784312
website:
SIS : 4559

PC
GMP



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Dott. Renato Massimi
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office

AIFA Italian Medicines Agency
GMP Inspections and Manufacturing Authorizations of Medicinal Products Office
Via del Tritone, n° 181 - 00187 ROMA (ITALY)
Tel.+390659784410 Fax +390659784312
website:
SIS : 4559

PC
GMP

Col 1512

Legalisation

I, Dr. Benedikt A. Suter, the undersigned, sworn notary public to Basel-Stadt (Switzerland) do hereby certify that the signature on the first page is that of **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, a limited company under Swiss law, having its seat in Basel (Switzerland), affixed by Mr **Dr. Jörg Garbe**, German citizen, domiciled in Basel (Switzerland), and Ms **Dr. Isa Morgado Cardoso Ferreira**, Portuguese citizen, domiciled in Basel (Switzerland), both with the right to sign jointly at two as officers with procuration, both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 18th (eighteenth) day of December 2017 (two thousand and seventeen)

Dr. Benedikt A. Suter

notary

Leg. Prot. 2017/3446

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country / Land: **Swiss Confederation, Canton of Basel-City / Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt**

   This public document / Diese öffentliche Urkunde

2. has been signed by / ist unterschrieben von: **Dr. iur. Benedikt A. Suter**
3. acting in the capacity of / in seiner Eigenschaft als: **Notary Public**
4. bears the stamp/seal of / Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des/der: **Suter Benedikt A.**

Certified / Bestätigt

5. at / in: **Basel**
6. the / am: **21.12.2017**
7. by the / durch das: **Legalisation Office of the Canton of Basel-City / Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt**
8. No. / Nr.: **117645** tax / Taxe: **CHF 20.00**
9. stamp/seal / Stempel/Siegel
10. Signature / Unterschrift: **Gabriela Schneider**

CANTON BASEL-CITY * LEGALISATIONS *

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL No. 100118-00 DE UN DOCUMENTO QUE A LA LETRA DICE:

A Quien Pueda Interesar

08 de Diciembre de 2017

CARTA DE CONFIRMACIÓN
Certificado de BPM Delpharm Milano S.R.L.

Nosotros, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basilea, Suiza, por medio de la presente confirmamos que el certificado de BPM adjunto para Delpharm Milano S.R.L., Via Carnevale, 1, Segrate, 20090, Italia, es una copia del documento original.

Atentamente,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Dr. Hubert Zumbihl
Jefe Cadena Suministros Global y
Calidad de Distribución

Isa Ferreira
Jefe Gestión Proceso empresarial y
Calidad de las Artes

F.Hoffmann-La Roche Ltd
Dr. Joerg Garbe
Gerente de Calidad Global
CH-4070 Basilea

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

F.Hoffmann-La Roche Ltd. CH-4070 Basilea PTQP Edif/Sala 683/3C272 Tel + 4161 687 4513 basel.gmpdocuments@roche.com



Certificado **No: IT/191-1/H/2017**

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BPM DE UN FABRICANTE

Parte 1

Expedido después de una inspección de acuerdo con: Art. 111(5) de la Directriz 2001/83/EC

La autoridad competente de Italia confirma lo siguiente:
El fabricante DELPHARM MILANO S.R.L,
Dirección del sitio VIA CARNEVALE.1 - 20090 SEGRATE (MI)

Ha sido inspeccionado bajo el programa nacional de inspección en relación con la autorización de fabricación no. aAMM-166/2017 de fecha 10/19/2017 de acuerdo al Art. 40 de la Directriz 2001/83/EC transcrito en la siguiente legislación nacional: D.Lvo 219/2006 Art. 50

A partir del conocimiento obtenido durante la inspección de este fabricante, la última de las cuales fue llevada a cabo el 05/12/2017, se considera que cumple con los requisitos de la Buena Práctica de Manufactura a los que se hace referencia en Los Principios y Pautas de la Buena Práctica de Manufactura establecidos en la Directriz 2003/94/EC.

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento de la inspección anteriormente anotada y no se debe esperar que refleje el estado de cumplimiento si han pasado más de tres años desde la fecha de dicha inspección, después de la cual se debe consultar a la autoridad emisora.
La autenticidad de este certificado se puede verificar con la autoridad emisora.

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Inspecciones de BPM y Autorizaciones de Manufactura de la Oficina de Productos Medicinales
Via del Tritore, n°181 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. + 390659784410 Fax + 330659784312
Sitio web:
SIS: 4559

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

PC
GMP

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Nombre y dirección del sitio: **DELPHARM MILANO S.R.L - VIA CARNEVALE,1 , 20090 SEGRATE(MI)**

Productos Medicinales para Humanos

Operaciones Autorizadas

Operaciones de manufactura (Parte 1)
Importación de productos medicinales (Parte 2)

PARTE 1 – OPERACIONES DE MANUFACTURA

1.2	**Productos No-estériles**
	1.2.1 Productos no estériles 1.2.1.1 Cápsulas, cubierta dura Requisitos especiales Citotóxicos/citostáticos Inmuno-supresores 1.2.1.6 Líquidos para uso interno Tabletas Requisitos especiales Citotóxicos/citostáticos Inmuno-supresores 1.2.1.17 Otro producto medicinal no estéril: Fabricación de intermedios (a granel): gránulos para posterior procesamiento ***1.2.2 Certificación de lote***
1.5	**Empaque**
	1.5.1 Empaque primario 1.5.1.1 Cápsulas, cubierta dura Requisitos especiales Citotóxicos/citostáticos 1.5.1.2 Cápsulas, cubierta blanda 1.5.1.6 Líquidos para uso interno 1.5.1.13 Tabletas Requisitos especiales

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Inspecciones de BPM y Autorizaciones de Manufactura de la Oficina de Productos Medicinales
Via del Tritore, n°181 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. + 390659784410 Fax + 330659784312
Sitio web:
SIS: 4559

PC
GMP

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

	Citotóxicos/citostáticos *1.5.2 Empaque secundario*
1.6	**Prueba de control de calidad**
	1.6.2 Microbiológica: no esterilidad ***1.6.3 Química/Física***

PARTE 2 – IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES	
2.1	**Prueba de control de calidad de productos médicos importados**
	2.1.2 Microbiológica: no esterilidad *2.1.3 Química/Física*
2.2	**Certificación de lote solamente (lista de tipos de producto)**
	2.2.1 Productos estériles **2.2.1.1 Productos asépticamente preparados** **2 2.12 Esterilizados de manera Terminal** *2.2.2 Productos no estériles*
2.3	**Otras actividades de importación**
	2.3.1 Sitio de importación física *2.3.2 Importación de intermedios que experimentan transformación posterior*

Cualquier restricción o comentario aclaratorio relacionado al alcance de estas operaciones de importación:

2.2.1.1 Productos preparados asépticamente: liofilisados; líquidos de volumen pequeño; Otros: polvos;

2.2.1.2 Esterilizado de manera terminal; líquidos de volumen pequeño;

2.2.2 Productos no estériles: tabletas; líquidos para uso interno;

2.3.2 importación de intermedios que experimentan transformación posterior; empaque primario (también citotóxico/citostático), empaquetado secundario: cápsulas duras a granel, cápsulas blandas a granel, tabletas a granel;

Nombre y dirección del sitio: DELPHARM MILANO S.R.L. – VIA CARNEVALE, 1, 20090 SEGRATE (MI)

Productos Medicinales Humanos

Operaciones autorizadas

Operaciones de fabricación (Parte 1)

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Importación de productos medicinales (Parte 2)	
PARTE 1 – OPERACIONES DE MANUFACTURA PRODUCTOS MEDICINALES DE INVESTIGACIÓN	
1.1	**Productos medicinales de investigación estériles**
	1.1.3 *Certificación de lote*
	Productos medicinales de investigación no estériles
	1.2.1 Productos no estériles 1.2.1.13 Tabletas Requisitos especiales Citotóxicos/citostáticos Otros: Inmuno-supresores *1.2.2 Certificación de lote*
1.6	**Pruebas de control de calidad**
	1.6.2 Microbiológica: no esterilidad *2.1.3 Química/Física*

PARTE 2 – IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MÉDICOS DE INVESTIGACIÓN	
2.2	**Certificación del lote de productos médicos de investigación**
	2.2.2 Productos no estériles
2.3	**Otras actividades de importación**
	2.3.1 Sitio de la importación física

Cualquier restricción u observación aclaratoria relacionadas al alcance de estas operaciones de importación:

2.2.2 Productos no estériles: cápsulas duras: tabletas:

Roma, 10/23/2017

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Inspecciones de BPM y Autorizaciones de Manufactura de la Oficina de Productos Medicinales
Via del Tritore, n°181 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. + 390659784410 Fax + 330659784312
Sitio web:
SIS: 4559

PC
GMP

ERIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Nombre y firma de la persona Autorizada de la autoridad competente de la República de Italia

Doct. Renato Massimi
Oficina de Inspecciones de BPM y autorizaciones de Manufactura de Productos Medicinales

AIFA: Agencia Italiana de Medicamentos
Inspecciones de BPM y Autorizaciones de Manufactura de la Oficina de Productos Medicinales
Via del Tritore, n°181 00187 ROMA (ITALIA)
Tel. + 390659784410 Fax + 330659784312
Sitio web:
SIS: 4559

PC
GMP

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 100118-00 Continuación -6-

Legalización

Yo, Dr. Benedikt A. Suter, el suscrito, notario público juramentado al Estado de Basilea (Suiza) por medio de la presente certifico que la firma en la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd,** una compañía limitada bajo la ley suiza que tiene como sede a Basilea, (Suiza), colocada por el Sr. **Dr. Jörg Garbe,** ciudadano Alemán, residente en Basilea (Suiza) y la **Srta. Dra. Isa Morgado Cardoso Ferreira**, ciudadana Portuguesa domiciliada en Basilea (Suiza), ambos con derecho a firmar conjuntamente como funcionarios con poder, ambos identificados mediante comparación con otras muestras de firmas indudablemente auténticas

Basilea, hoy 18 (dieciocho) de diciembre de 2017 (dos mil diecisiete)

FIRMA Y SELLO:

Dr. BENEDIKT SUTER - NOTARIO - SELLO SECO DEL NOTARIO

Leg. Prot 2017/3446

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de la ciudad de Basilea
   Este documento público
2. Ha sido firmado por — Dr. iur. Benedikt A. Suter
3. en su calidad de — Notario Público
4. lleva el sello/timbre de — Suter Benedikt A.

Certificado

5. en Basilea — 6. El 21.12.2017
7. por la — Oficina de Legalizaciones del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. no. 117645 — Impuesto CHF 20.00
9. Sello/timbre
   CANTON DE LA CIUDAD DE BASILEA
   LEGALIZACION
10. Firma
    Gabriela Schneider

FIRMA Y SELLO DEL TRADUCTOR:

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

NOTARIAL CERTIFICATE

CANADA	)	
PROVINCE OF ONTARIO	)	TO ALL TO WHOM THESE
	)	PRESENTS MAY COME, BE SEEN
TO WIT	)	OR KNOWN

I, Livia M. Maduri, a duly appointed notary public in and for the Province of Ontario, by Royal Authority duly appointed, commissioned and sworn and residing in the City of Toronto, Ontario, Canada certify that attached hereto is an original copy of the Good Manufacturing Practice Certificate, No. of Certificate 70101 for Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 7K9, as received by Patheon Inc. from the Government of Canada, Establishment Licensing Unit, Health Product Compliance Directorate, Regulatory Operations and Regions Branch, Health Canada.

IN TESTIMONY OF WHICH I have subscribed my name and affixed my notarial seal in the City of Mississauga, Regional Municipality of Peel, Province of Ontario, Canada this 12th day of November, 2018.

A Notary Public for the Province of Ontario, Canada

CONSULADO DE COLOMBIA
OTTAWA

Health Canada Santé Canada

GOOD MANUFACTURING PRACTICE CERTIFICATE[1]

Exporting (certifying) country: **CANADA** No. of Certificate: **70101**

Importing (requesting) country: **COLOMBIA**

1. Name and dosage form of the product:

CAPSULE - POWDER - SOLUTION - SUSPENSION - TABLET

1.1 Active ingredient(s)[2] and amount(s) per unit dose:[3]

For complete composition including excipients, see attached:[4] **No**

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country?[5] **N/A**

If YES, continue with section 2A and leave section 2B blank.
If NO, leave question 1.3 and section 2A blank and continue with section 2B[6]

1.3 Is this product actually on the market in the exporting country? **N/A**

THIS CERTIFICATE DOES NOT RELATE TO ANY SPECIFIC PRODUCT.

2A.1 Number of product license and date of issue:[7]

2A.2 Product license holder (name and address):

2A.3 Status of license holder:[8]

2A.3.1 For categories (B) and (C) the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:

2A.4 Is a summary basis for approval appended ?[10] **Not Applicable**

2A.5 Is the attached product information complete and consonant with the license?[11] **Not Required**

2A.6 Applicant for certificate, if different from license holder (name and address):

CONSULADO DE COLOMBIA OTTAWA

Canada

2018 Health Canada Santé Canada Canada

Health Canada / Santé Canada

2B.1 Applicant for certificate (name and address):

PATHEON INC.
2100 SYNTEX COURT
MISSISSAUGA,ONTARIO
CANADA,L5N 7K9

2B.2 Status of applicant:[8] **A**

2B.2.1 For categories (B) and (C) the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:[9]

2B.3 Why is marketing authorization lacking?

2B.4 Remarks:[13] **GMP CERTIFICATE**

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? [14] **Yes**

If NO or NOT APPLICABLE, proceed to question 4

3.1 Periodicity of routine inspections (years): **2**

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? **Yes**

3.3 Do the facilities & operations conform to GMP as recommended by the WHO? [15] **Yes**

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product? [16] **Not Applicable**

If NO, explain:

Address of certifying authority

Regulatory Operations and Regions Branch
Health Product Compliance Directorate
200 Eglantine Driveway, Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Signature: _____

Name of authorized person **ALINE LABAKI**

Date: **2018-08-08**

This certificate expires 1 year from the date of issue

THE DEPARTMENT OF FOREIGN AFFAIRS, TRADE AND DEVELOPMENT CANADA HAS DULY AUTHENTICATED THE SIGNATURE, AFFIXED ON THE UNDERLYING DOCUMENT, OF:

LE MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES, COMMERCE ET DÉVELOPPEMENT CANADA A DÛMENT AUTHENTIFIÉ LA SIGNATURE, APPOSÉE SUR LE DOCUMENT CI-JACENT, DE:

FOR THE DEPUTY MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS/POUR LE SOUS-MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES:

NOV 14 2018

MICHAEL GABRARIO

DATE: OTTAWA, CANADA

THE DEPARTMENT DOES NOT VALIDATE THE CONTENT OF THE UNDERLYING DOCUMENT. LE MINISTÈRE NE VALIDE PAS LE CONTENU DU DOCUMENT SOUS-JACENT.

Canada

CONSULADO DE COLOMBIA
OTT

2018
Health Canada / Santé Canada
Canada

CONSULADO DE COLOMBIA
OTTAWA - CANADA
AUTENTICACIÓN DE FIRMA
El (La) Cónsul de Colombia
CERTIFICA

Que MICHAEL GABRARIO, quien firma y otorga el presente documento, ejercía legalmente a la fecha ahí expresada el cargo de AUTHENTICATION OFFICER, DFATD y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en todos sus actos.

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA
MONICA BELTRAN ESPITIA
MINISTRO CONSEJERO
Firmado Digitalmente

Derechos	USD 29,00
FONDO ROTATORIO	USD 17,00
TIMBRE	USD 12,00

Fecha de Expedición: 22 noviembre 2018

Impresión No.: 1

La autenticidad de este documento puede ser verificada en: http://verificacion.cancilleria.gov.co
Código de Verificación:AFSLW10474624

TRADUCCIÓN OFIIAL DEL INGLES AL ESPAÑOL No. 041218-00 DE UN DOCUMENTO QUE A LA LETRA DICE:

CERTIFICADO NOTARIAL

CANADA)
PROVINCIA DE ONTARIO) A TODOS A QUIENES PUEDA LLEGAR
) LA PRESENTE, SER VISTA
A SABER) O CONOCIDA

Yo, Livia M. Maduri, notaria pública debidamente designada en y para la Provincia de Ontario por la Autoridad Real debidamente designada, comisionada y juramentada y residente en la Ciudad de Toronto, Ontario, Canadá certifico que adjunto a la presente se encuentra una copia original del Certificado de Buena Práctica de Fabricación No. del Certificado 70101 para Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá, L5N 7K9, tal como lo recibió Patheon Inc del gobierno de Canadá, Unidad de Licencia para Establecimientos, Directorio de Cumplimiento de Productos Sanitarios, Seccional de Operaciones Regulatorias y Regiones, Health Canada.

EN FE DE LO CUAL he suscrito mi nombre y colocado mi sello notarial en la ciudad de Mississauga, Municipio Regional de Peel, Provincia de Ontario, Canadá hoy 12 de Noviembre de 2018.

Notario Publico de la Provincia de Ontario , Canada

CONSULADO DE COLOMBIA
OTTAWA

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Health Canada

CERTIFICADO DE BUENA PRÁCTICA DE FABRICACIÓN

País Exportador (que certifica): **CANADÁ** No. de Certificado: **70101**

País Importador (que solicita): **COLOMBIA**

1. Nombre y forma de dosificación del producto:

CAPSULA– POLVO – SOLUCIÓN- SUSPENSIÓN - TABLETA

1.1 Ingrediente(s) activo(s) [2] y cantidad (es) por dosis unitaria: [3]

Para la composición completa incluyendo los excipientes, vea el anexo: [4] NO

1.2 ¿Este producto tiene licencia para ser colocado en el mercado para uso en el país exportador? [5] N/A

Si SÍ, continúe con la sección 2A y deje la sección 2B en blanco.
Si NO, deje la pregunta 1.3 y la sección 2A en blanco y continúe con la sección 2B [6]

1.3 ¿Este producto se encuentra actualmente en el mercado en el país exportador? N/A

ESTE CERIFICADO NO TIENE RELACIÓN CON NINGÚN PRODUCTO ESPECÍFICO

2A.1 Número de licencia del producto y fecha de expedición: [7]

2A.2 Poseedor de la licencia del producto (nombre y dirección):

2A.3 Estado del poseedor de la licencia: [8]

2A.3.1 Para las categorías (B) o (C) el nombre y dirección del fabricante que produce la forma de dosificación es:[9]

2A.4 ¿Se adjunta una base de resumen para la aprobación? [10] No Aplica

2A.S ¿La información del producto adjunta se encuentra completa y en consonancia con la licencia? [11] No se requiere

2A.6 El solicitante para el certificado, si es diferente del poseedor de la licencia (nombre y dirección):

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

CONSULADO DE COLOMBIA OTTAWA

Canada

2018
Health Canada Santé Canada Canada

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 041218-00 Continuación -3-

Health Canada

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y dirección):
PATHEON INC.
2100 SYNTEX COURT
MISSISSAUGA, ONTARIO,
CANADÁ L5N 7K9

2B.2 Estado del solicitante: [8] A

2B.2.1 Para las categorías (B) y (el C) el nombre y dirección del fabricante que produce la forma de dosificación es:[9]

2B.3 ¿Por qué falta la autorización de comercialización?

2B.4 Comentarios: [13] **CERTIFICADO DE BPF**

3. La autoridad certificadora organiza inspecciones periódicas de la planta industrial en la que se produce la forma de dosificación? [14] SI

Si NO o NO APLICA, proceda a la pregunta 4

3.1 Frecuencia de las inspecciones rutinarias (años): 2

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de formas de dosificación? SI

3.3 ¿Las instalaciones y las operaciones cumplen con GMP tal como lo recomienda la OMS? [15] SI

4. La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad certificadora en todos los aspectos de fabricación del producto? [16] NO APLICA

Si no, explique:

Dirección de la autoridad certificadora

Regulatory Operations and Regions Branch
Health Product Compliance Directorate
200 Eglantine Driveway, Tunney's Pasture
Ottawa Ontario
K1A OK9
Tel: (613) 957-1166

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma:
Nombre de la persona autorizada ALINE LABARI

Fecha: 2018-08-08
Este certificado vence 1 año después de la fecha de expedición

CONSULADO DE COLOMBIA

Canada

2018
Health Canada Santé Canada
Canada

EL DEPARTAMENTO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO Y DESARROLLO DE CANADA HA AUTENTICADO DEBIDAMENTE LA FIRMA COLOCADA EN EL DOCUMENTO SUBYACENTE DE .

A. Labarí

AUTENTICADA POR EL MINISTRO ENCARGADO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES POR
Firma ilegible
SELLO REDONDO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO Y DESARROLLO

OTTAWA CANADAB FECHA; 14 DE NIOVIEMBRE 2018

CONSULADO DE COLOMBIA
OTTAWA

El documento lleva un sello del consulado de Colombia en Ottawa Canadá que por estar en Español no se traduce.

FIRMA Y SELLO DEL TRADUCTOR

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

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: MEDINA DE SANCHEZ MARIA EUGENIA
(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 revêtu du sceau de/timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA - EN LÍNEA
(At: - Á:)

El: 12/10/2018 8:50:16 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: L2SMK8502041
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: PATHEON INC. // CAPSULA POLVO SOLUCION SUSPENSION TABLETA
(Name of the holder of document: Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION CERTIFICADO BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 4
(Number of sheets: - Nombre de feuilles:)

070041006377515 041218 00 Expedido (mm/dd/aaaa): 08/08/2018

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
EUFRACIO MORALES
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

To Whom It May Concern

21st June 2018

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany: GMP Certificate

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, CH-4070 Basel, Switzerland, confirm herewith that the attached GMP Certificate for Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, is a copy of the original document.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

ppa.

Dr. Johnny Aguilar
Global Quality Manager

Dr. Hubert Zumbihl
Head Global Supply Chain
& Affiliate Quality

F. Hoffmann-La Roche Ltd CH-4070 Basel
PTQXB
Bldg/Room 683/3C371
Tel. +41-61-6880192
Basel.gmpdocuments@roche.com
ID: 18-04b29-19241

Baden-Württemberg
REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN
LEITSTELLE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_BW_01_GMP_2016_0119

Aktenzeichen/Reference Number:
DE_BW_01_Roche Diagnostics MA

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
Roche Diagnostics GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_BW_01_MIA_2016_0062 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 07. Juli 2016 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
Roche Diagnostics GmbH

Site address
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_BW_01_MIA_2016_0062 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 07 July 2016, 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

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

Dienstgebäude Konrad-Adenauer-Str. 20 · 72072 Tübingen · Telefon 07071 757-0 · Telefax 07071 757-3190

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.

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

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

1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen

1.3 Biologische Arzneimittel

1.3.1 Biologische Arzneimittel

1.3.1.5 Biotechnologische Produkte

1.5 Nur Abpacken

1.5.2 Sekundärverpacken

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

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

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

1.1.2 Terminally sterilised

1.1.2.3 Small volume liquids

1.3 Biological medicinal products

1.3.1 Biological medicinal products

1.3.1.5 Biotechnology products

1.5 Packaging only

1.5.2 Secondary packing

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

2.2.3 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

2.2.3 Biological products

2.2.3.5 Biotechnology products

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen:
Ad Teil 1: Herstellungstätigkeiten von Arzneimitteln:

1.3.1.5: nur Arzneimittel mit gentechnisch hergestellten monoklonalen Antikörpern, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

Ad Teil 1: Herstellungstätigkeiten von Prüfpräparaten:

1.3.1.5: nur Arzneimittel mit gentechnisch hergestellten monoklonalen Antikörpern, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a, Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta und CEA DC3 TCB.

Ad Teil 2: Einfuhr von Arzneimitteln:

2.2.3.5: nur rekombinante Proteine/DNS: Halbfertigware und folgende Wirkstoffe: Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta, Peginterferon alfa 2a, Epoetin beta, Tocilizumab, Pertuzumab, Obinutuzumab, Ocrelizumab und Atezolizumab.

2.2.1: nur Halbfertigwaren

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

Comments:
Ad part 1: Manufacturing operations of medicinal products:

1.3.1.5: only medicinal products with monoclonal antibodies manufactured by genetic engineering, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a und Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

Ad part 1: Manufacturing operations of investigational medicinal products:

1.3.1.5: only medicinal products with monoclonal antibodies manufactured by genetic engineering, Epoetin beta, Peginterferon alfa-2a, Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta and CEA DC3 TCB.

ad part 2: Importation of medicinal products:

2.2.3.5: only recombinant proteins/DNA: bulk drug products and the following active ingredients: Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Methoxypolyethylenglycol-epoetin beta, Peginterferon alfa 2a, Epoetin beta, Tocilizumab, Pertuzumab, Obinutuzumab, Ocrelizumab and Atezolizumab.

2.2.1 : only bulk drug products

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

Unterschrift: Ursula Michalak

Ad Teil 2: Einfuhr von Prüfpräparaten:	ad part 2: Importation of investigational medicinal products:
2.2.3.5: nur rekombinante Proteine/DNS: folgende Wirkstoffe: HuMAb IGF-1R, Gantenerumab und CEA CD3 TCB.	2.2.3.5: only recombinant proteins/DNA: the following active ingredients: HuMAb IGF-1R, Gantenerumab and CEA CD3 TCB.
Ausgenommen sind Blutzubereitungen, immunologische Produkte (Impfstoffe, Allergene, Testsera und Testantigene), Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, xenogene Arzneimittel, Gewebezubereitungen, Arzneimittel zur In-vivo-Diagnostik mittels Markergenen, radioaktive Arzneimittel und Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft.	The authorisation does NOT cover blood products, immunological products (vaccines, allergens, testsera and testantigenes) gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products, tissue engineered products, xenogeneic products, tissue and cell products, medicinal products for use in in-vivo diagnosis by means of marker genes, radiopharmaceuticals and human or animal extracted products.
Diese Erlaubnis basiert auf den Plänen vom 30.09.2016.	This authorisation is based on lay-outs dated September 30, 2016.

04. November 2016

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Ursula Michalak
Regierungspräsidium Tübingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung
Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Straße 20
72072 Tübingen
Deutschland

Tel.: +49(0)721 9264590

04 November 2016

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Ursula Michalak
Regierungspräsidium Tübingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung
Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Straße 20
72072 Tübingen
Deutschland

Tel.: +49(0)721 9264590

REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN

Legalization

I, Dr. Benedikt A. Suter, the undersigned, sworn notary public in the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), do hereby certify that the signature on the first page is that of **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, a limited company under Swiss law, having its seat in Basel (Switzerland), affixed by Mr **Dr. Johnny Edward Aguilar Diaz**, Spanish citizen, domiciled in Ettingen (Switzerland), and Mr **Dr. Hubert Zumbihl**, French citizen, domiciled in Mulhouse (France), both with the right to sign jointly at two, the former as an officer with procuration, both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 26th (twenty-sixth) day of June 2018 (two thousand and eighteen).

Leg. Prot. 2018/2217

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country / Land: **Swiss Confederation, Canton of Basel-City / Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt**

   This public document / Diese öffentliche Urkunde

2. has been signed by / ist unterschrieben von: **Dr. iur. Benedikt A. Suter**
3. acting in the capacity of / in seiner Eigenschaft als: **Notary Public**
4. bears the stamp/seal of / Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des/der: **Suter Benedikt A.**

Certified / Bestätigt

5. at / in: **Basel**
6. the / am: **29.06.2018**
7. by the / durch das: **Legalisation Office of the Canton of Basel-City / Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt**
8. No. / Nr.: **131202** tax / Taxe: **CHF 20.00**
9. stamp/seal / Stempel/Siegel: CANTON BASEL-STADT * LEGALISATIONS *
10. Signature / Unterschrift: **Nicolas Stucky**

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL No. 060718-02 DE UN DOCUMENTO QUE DICE:

A quién pueda interesar

21 de Junio del 2018

Certificado BPM: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania

Nosotros, F. Hoffmann-La Roche Ltd, CH-4070 Basilea, Suiza, por medio de la presente confirmamos que el certificado de BPM adjunto para Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Alemania, es copia verdadera del documento original.

Atentamente,

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Firmas:

Dr. Johnny Aguilar
Gerente de Calidad Global

Dr. Hubert Zumbihl
Jefe de Cadena de Suministro Global
Y Calidad de los Afiliados

ANA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

F. Hoffmann-La Roche Ltd CH-4070 Basilea PTQXB Edif/Salón 683/3C371 Tel +41-61-6880 192 Basel.gmpdocuments@roche.com ID: 18-04b29- 19241

Baden-Württemberg
REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN
LEITSTELLE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Certificado No. DE_BW_01_GMP_2016_0119

Número de Referencia: DE_BW_01_Roche Diagnostics MA

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BPM UN FABRICANTE

Parte 1

Expedido después de una inspección de acuerdo con el

- 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:
Roche Diagnostics GmbH

Dirección del sitio:
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Alemania

Ha sido inspeccionado bajo el programa de inspección nacional en conexión con la autorización de fabricación No. DE_BW_01_MIA_2016_0082 de acuerdo con el
- Art. 40 de la Directriz 2001/83/EC
- Art. 13 de la Directriz 2001/20/EC,

transcrito en la siguiente legislación nacional:
Sec. 13 Parágrafo 1 y Sec. 72 Arzneimittelgesetz (Ley Alemana de Medicamentos)

Del conocimiento obtenido durante la inspección realizada a este fabricante, la última de las cuales se llevó a cabo el 7 de Julio de 2016, se considera que cumple con los requisitos de buena Práctica de Fabricación a los que se hace referencia en

- Los principios y pautas de buena práctica de fabricación establecidos en
- la Directriz 2003/94/EC

En el centro inferior un sello redondo con un escudo en el centro

Edificios Konrad-Adenauer_ Str. 20 – 72072 Tubingen – Teléfono 07071 757-0 Telefax 07071 757-3190

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Baden-Württemberg
REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN
LEITSTELLE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento de la inspección arriba anotada y no se debe considerar como que refleje el estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de la inspección, tiempo después del cual se deberá consultar a la autoridad que expide dicho certificado: este certificado sólo es válido cuando se presente con todas las páginas y ambas partes la 1 y la 2. La autenticidad de este certificado puede ser verificada con la autoridad que lo expide.

En el centro de la hoja un sello redondo con un escudo en el centro

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Parte 2

Productos Medicinales para uso Humano
Productos medicinales de investigación en Humanos para fase I – II - III

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

- las operaciones autorizadas de fabricación incluyen la fabricación total o parcial (incluyendo varios procesos de división, empaque o presentación), liberación y certificación de lotes, almacenamiento y distribución de formas especificadas de dosificación a menos que se informe lo contrario

- las actividades de prueba de control de calidad y/o de liberación y certificación de lotes sin operaciones de manufactura se deben especificar bajo los ítems pertinentes

- si la compañía está comprometida en la fabricación de productos con requerimientos especiales v.g. radiofarmacéuticos o productos que contengan penicilina, sulfonamidas, citotóxicos, cefalosporinas, sustancias con actividad hormonal u otros o ingredientes activos potencialmente peligrosos, esto debe declararse bajo el tipo de producto pertinente y forma de dosificación (aplicable a todas las secciones de la Parte 1 aparte de las secciones 1.5.2 y 1.6)

1.1 Productos Estériles

1.1.1 Preparados de manera aséptica

1.1.1.2 Liofilisatos

1.1.1.4 Liquidos en pequeños volúmenes

1.1.2 Esterilizados de manera terminal

1.1.2.3 Líquidos en pequeños volúmenes

1.3 Productos medicinales Biológicos

1.3.1 Productos medicinales biológicos

1.3.1.5 Productos de biotecnología

1.5 Empaque solamente

1.5.2 Empaque secundario

1.6 Prueba de control de calidad

1.6.1 Microbiológica : esterilidad

1.6.2 Microbiológica: no esterilidad

1.6.3 Química/Física

1.6.4 Biológica

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

Baden-Württemberg
REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN
LEITSTELLE ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

2 IMPORTACION DE PRODUCTOS MEDICINALES

- cualquier actividad en relación con productos importados debería ingresarse bajo las categorías relevantes de producto en esta sección: también deberían incluirse en esta sección las actividades de importación relacionadas a productos parcialmente manufacturados

- Las actividades de importación incluyen almacenamiento y distribución a menos que se informe lo contrario

2.1 Prueba de control de calidad de los productos medicinales importados

2.1.1 Microbiológica : esterilidad

2.1.2 Microbiológica: no esterilidad

2.1.3 Química/Física

2.1.4 Biológica

2.2 Certificación del lote de productos medicinales importados

2.2.1 Productos estériles

2.2.1.1 Preparados de manera aséptica

2.2.3 Productos biológicos

2.2.3.5 Productos de biotecnología

Cualquier restricción u observación aclaratoria relacionados con el alcance de este certificado:

Comentarios :
Ad parte 1: Operaciones de fabricación de productos medicinales:

1.3.1.5: solamente productos medicinales con anticuerpos monoclonales manufacturados mediante ingeniería genética, Epoetina beta, Peginterferona alfa-2a y Metoxipolietilenoglicol - epoetina beta
Ad parte 1: Operaciones de fabricación de productos medicinales de investigación:

1.3.1.5: solamente productos medicinales con anticuerpos monoclonales manufacturados mediante ingeniería genética, Epoetina beta, Peginterferona alfa-2a, Metoxipolietilenoglicol -epoetina beta y CEA DC3 TCB

ANA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

ad parte 2: Importación de productos medicinales:

2.2.3.5: solamente proteínas/DNA recombinante: productos farmacéuticos a granel y los siguientes ingredientes activos: Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Metoxipolietilenoglicol -epoetina beta, Peginterferon alfa 2a, Epoetin beta, Tocilizumab, Pertuzumab, Obinutuzumab, Ocrelizumab and Atezolizumab

12.2.1 : solamente productos farmacológicos a granel

ad parte 2: Importación de productos medicinales de investigación:
2.2.3.5: solamente proteínas/DNA recombinantes: los siguientes ingredientes activos: HuMAb IGF-1Fi, Gantenerumab y CEA CD3 TCB.

La autorización NO cubre productos de la sangre, productos medicinales inmunológicos (vacunas, alergénicos, testsera y testantígenos) productos medicinales de terapia de genes, productos medicinales de la terapia de célula somática, productos de ingeniería tisular, productos xenogenéicos, productos tisulares y celulares, productos medicinales para uso en diagnóstico en vivo por medio de genes marcadores, radiofarmacéuticos y los productos extraídos de seres humanos o animales.

Esta autorización se basa en las disposiciones fechadas el 30 de septiembre de 2016.

04 de Noviembre de 2016

- Nombre y firma de la persona autorizada de la autoridad competente

Firma ilegible

Ursula Michalak

Regierungsprasidium Tubingen
Referat 25: Leitstelle Arzneimittelüberwachung Baden-Württemberg
Konrad-Adenauer-Stral3e 20
72072 Tubingen
Alemania

Tel.: +49(0) 721 9264590

En el centro de la hoja un sello redondo con un escudo en el centro

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 060718-02 Continuación -7-

LEGALIZACIÓN

Yo, Dr. Benedikt A. Suter, el suscrito notario público juramentado en el Cantón del Estado de Basilea (Suiza) por medio de la presente certifico que la firma en la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, una compañía limitada bajo la ley suiza que tiene como sede a Basilea, (Suiza), colocada por el Sr. **Dr. Johnny Edward Aguilar Díaz** ciudadano español, residente en Ettingen (Suiza) y el Sr. **Dr. Hubert Zumbihl** ciudadano Francés, residente en Mulhouse (Francia) ambos con derecho a firmar conjuntamente, el primero como funcionario con poder, ambos identificados mediante comparación con otras muestras de firmas indudablemente auténticas

Basilea, hoy 26 (veintiséis) de Junio de 2018 (dos mil dieciocho)

FIRMA Y SELLO:

Dr. BENEDIKT SUTER - NOTARIO SELLO SECO DEL NOTARIO

LegProt 2018/2217

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Confederación Suiza, Cantón del Estado de Basilea**
   Este documento público
2. Ha sido firmado por **Dr. Iur. Benedikt A. Suter**
3. Actuando en su calidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Suter Benedikt A.**

Certificado

5. en **Basilea** 6. El **29.06.2018**
7. por la **Oficina de Legalización del Cantón de la Ciudad de Basilea**
8. No. **131202** Impuesto **CHF 20.00**
9. Sello/timbre
   CANTÓN DE LA CIUDAD DE BASILEA
   LEGALIZACIONES
10. Firma Nicolas Stucky

SELLO Y FIRMA DEL TRADUCTOR

MARIA EUGENIA MEDINA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA