MEHRAUSFERTIGUNG / ENGROSSMENT Nr. 16

**Regierungspräsidium Darmstadt**

HESSEN

Darmstadt, 21.03.2019
ausgefertigt:

Alexa Kraft

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT 24

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_HE_01_GMP_2019_0018

Aktenzeichen/Reference Number:
II 23.2 Ka-18 I 18.01/1541-I

## 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**
**Industriepark Höchst-Brüningstraße 50**
**H500, H590, H600, H750, H785, H790**
**65926 Frankfurt am Main**
**Deutschland**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_HE_01_MIA_2019_0006 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. Februar 2019 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**
**Industriepark Höchst-Brüningstraße 50**
**H500, H590, H600, H750, H785, H790**
**65926 Frankfurt am Main**
**Germany**

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_HE_01_MIA_2019_0006 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 February 2019, 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

### 1.1 Sterile Produkte

*1.1.1 Aseptisch hergestellt (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)*

1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen

Spezielle Anforderungen
7 Andere
Zytostatika, Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung

1.1.1.5 Feste Formen und Implantate

Spezielle Anforderungen
7 Andere
Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung

1.1.1.6 Andere aseptisch hergestellte Produkte
Mikropartikel

Spezielle Anforderungen
7 Andere
Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung

*1.1.2 Im Endbehältnis sterilisiert (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)*

1.1.2.1 Großvolumige flüssige Darreichungsformen

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige Darreichungsformen

*1.1.3 Chargenfreigabe*

### 1.2 Nichtsterile Produkte

*1.2.1 Nichtsterile Produkte (Herstellungstätigkeiten für folgende Darreichungsformen)*

1.2.1.5 Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung

**Part 2**

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

## 1 MANUFACTURING OPERATIONS

### 1.1 Sterile Products

*1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)*

1.1.1.4 Small volume liquids

Special requirements
7 Others
Cytotoxics/cytostatics, Hormones or substances with hormonal activity

1.1.1.5 Solids and implants

Special requirements
7 Others
Hormones or substances with hormonal activity

1.1.1.6 Other aseptically prepared products
Microparticles

Special requirements
7 Others
Hormones or substances with hormonal activity

*1.1.2 Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms)*

1.1.2.1 Large volume liquids

1.1.2.3 Small volume liquids

*1.1.3 Batch certification*

### 1.2 Non-sterile products

*1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)*

1.2.1.5 Liquids for external use



Unterschrift: Sonja Uhrmacher

| | |
|---|---|
| 1.2.1.6 Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung<br><br>Spezielle Anforderungen<br>7 Andere<br>Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung | 1.2.1.6 Liquids for internal use<br><br>Special requirements<br>7 Others<br>Hormones or substances with hormonal activity |
| 1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen | 1.2.1.8 Other solid dosage forms |
| 1.2.1.11 Halbfeste Arzneiformen | 1.2.1.11 Semi-solids |
| *1.2.2 Chargenfreigabe* | *1.2.2 Batch certification* |
| **1.3 Biologische Arzneimittel** | **1.3 Biological medicinal products** |
| *1.3.1 Biologische Arzneimittel* | *1.3.1 Biological medicinal products* |
| 1.3.1.5 Biotechnologische Produkte | 1.3.1.5 Biotechnology products |
| 1.3.1.6 Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft | 1.3.1.6 Human or animal extracted products |
| *1.3.2 Chargenfreigabe* | *1.3.2 Batch certification* |
| 1.3.2.5 Biotechnologische Produkte | 1.3.2.5 Biotechnology products |
| 1.3.2.6 Produkte menschlicher oder tierischer Herkunft | 1.3.2.6 Human or animal extracted products |
| **1.5 Abpacken** | **1.5 Packaging** |
| *1.5.1 Primärverpacken* | *1.5.1 Primary Packing* |
| 1.5.1.5 Flüssige Darreichungsformen zur äußeren Anwendung | 1.5.1.5 Liquids for external use |
| 1.5.1.6 Flüssige Darreichungsformen zur inneren Anwendung<br><br>Spezielle Anforderungen<br>7 Andere<br>Hormone oder Substanzen mit hormoneller Wirkung | 1.5.1.6 Liquids for internal use<br><br>Special requirements<br>7 Others<br>Hormones or substances with hormonal activity |
| 1.5.1.11 Halbfeste Arzneiformen | 1.5.1.11 Semi-solids |
| *1.5.2 Sekundärverpacken* | *1.5.2 Secondary packing* |
| **1.6 Qualitätskontrolle** | **1.6 Quality control testing** |
| *1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität* | *1.6.1 Microbiological: sterility* |
| *1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte* | *1.6.2 Microbiological: non-sterility* |
| *1.6.3 Chemisch/Physikalisch* | *1.6.3 Chemical/Physical* |
| *1.6.4 Biologisch* | *1.6.4 Biological* |

## 2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

**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 für eingeführte 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

**2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten**

*2.3.2 Einfuhr von Zwischenprodukten, die weiterverarbeitet werden*

*2.3.4 Andere*
1) 2.3.3 Biologischer Wirkstoff
2) Reimport

## 2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

**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

**2.3 Other importation activities**

*2.3.2 Importation of intermediate which undergoes further processing*

*2.3.4 Other*
1) 2.3.3 Biological Active Substance
2) Reimportation

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: zu 2.3.4: die Ziffer 2.3.4 entspricht der Ziffer 2.3.3 und 2.3.4 der geltenden Herstellungs- und Einfuhrerlaubnis

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

Comments: acc. 2.3.4: 2.3.4 corresponds to 2.3.3 and 2.3.4 of the valid manufacturing and importation authorisation

---

12. Februar 2019
Im Auftrag

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Sonja Uhrmacher
Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie

12 February 2019
On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Sonja Uhrmacher
Regierungspräsidium Darmstadt
Pharmazie



Unterschrift: Sonja Uhrmacher

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT

**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 22.03.2019**
7. **durch** **das Regierungspräsidium Darmstadt**
8. **unter Nr.** **-A-2668/2019**
9. **Siegel** 10. **Unterschrift**

.....

**Dorjan Duric**

**Verwaltungsangestellter**

REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT

Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 12 5264
Fax: +49(0)6151 12 5055

Luisenplatz 2
64283 Darmstadt
Deutschland

Tel.: +49(0)6151 12 5264
Fax: +49(0)6151 12 5055



Unterschrift: Sonja Uhrmacher

Yo, Carlos Julio Carrero, el abajo firmante, Traductor Oficial Inglés – Español en y para la República de Colombia, según Certificado Profesional No. 0314 de fecha 14 de septiembre de 2010; por medio del presente CERTIFICO que me fue entregado un documento en idioma inglés, cuya traducción consta en las siguientes siete (7) páginas.

La traducción que sigue a continuación es una traducción fiel al idioma español del documento adjunto, la cual ha sido realizada a petición de la parte interesada. En fe de lo cual, estampo mi sello y firma a continuación en la ciudad de Bogotá en este día 30 del mes de mayo de 2019.

Carlos Julio Carrero

Traductor Oficial No. 0314

Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

[texto en tercer idioma] [texto manuscrito:] 16

**[texto en tercer idioma]** [emblema]

[texto en tercer idioma] 21.03.2019

[firma]

Alexa Kraft

[sello en tercer idioma]

Certificado No.:

DE_HE_01_GMP_2019_0018

Referencia No.:

|| 23.2 Ka-18 | 18.01/1541-|

**CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BPM POR PARTE DE UN FABRICANTE**

**Parte 1**

**Emitido luego de una inspección de conformidad con el**

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

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente:

El fabricante
**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Dirección
**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
**Industriepark Höchst-Brüningstraße 50**
**H500, H590, H600, H750, H785, H790**
**65926 Frankfurt am Main**
**Alemania**

Ha sido inspeccionado bajo el programa nacional de inspección en relación con la autorización de fabricación no. DE_HE_01_MIA_2019_0006 de acuerdo con el

- Artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE
- Artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE

contemplada en la siguiente legislación nacional:

Sección 13, párrafo 1 y sección 72 Arzneimittelgesetz (Ley Alemana de Medicamentos).

A partir del conocimiento adquirido durante la inspección del fabricante, la cual se realizó por última vez el 7 de febrero de 2019, se considera que cumple con los principios y pautas de Buenas Prácticas de Manufactura mencionadas en

- Los principios y lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en



Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

- la Directiva 2003/94/CE

Este certificado refleja el estado del lugar de fabricación al momento de la inspección mencionada anteriormente, sin embargo, no se debería utilizar la información de este certificado para reflejar el estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de la última inspección, después de la cual se deberá consultar a la autoridad emisora. Este certificado únicamente es válido si se presenta con todas las páginas y ambas partes 1 y 2. Puede verificar la autenticidad de este certificado con la autoridad emisora.



Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

**Parte 2**

- Productos Medicinales para Humanos
- Productos Medicinales para Humanos para Investigación para fases I, II, III

## 1. OPERACIONES DE MANUFACTURA

### 1.1 Productos Estériles

*1.1.1 Preparados asépticamente (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*

1.1.1.4 Líquidos de poco volumen
7 Otros
Citotóxicos/citostáticos,
Hormonas o sustancias con actividad hormonal

1.1.1.5 Sólidos e implantes
Requerimientos especiales
7 Otros
Hormonas o sustancias con actividad hormonal

1.1.1.6 Otros productos preparados asépticamente
Micropartículas

Requerimientos especiales
7 Otros
Hormonas o sustancias con actividad hormonal

*1.1.2 Esterilizados terminalmente (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*

1.1.2.1 Líquidos de mayor volumen
1.1.2.3 Líquidos de menor volumen

*1.1.3 Certificación de lote*

### 1.2 Productos no estériles

*1.2.1 Productos no estériles (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*

1.2.1.5 Líquidos para uso externo



Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

1.2.1.6 Líquidos para uso interno
Requerimientos especiales
7 Otros
Hormonas o sustancias con actividad hormonal

1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas
1.2.1.11 Semisólidos

*1.2.2. Certificación de lote*

**1.3 Productos medicinales biológicos**

*1.3.1 Productos medicinales biológicos*

1.3.1.5 Productos biotecnológicos

1.3.1.6 Productos de origen humano o animal

*1.3.2 Certificación de lote*

1.3.2.5 Productos biotecnológicos

1.3.2.6 Productos de origen humano o animal

**1.5 Envase**

*1.5.1 Envase primario*

1.5.1.5 Líquidos para uso externo

1.5.1.6 Líquidos para uso interno

Requerimientos especiales
7 Otros
Hormonas o sustancias con actividad hormonal

1.5.1.11 Semisólidos

*1.5.2 Envase secundario*

**1.6 Prueba de control de calidad**

*1.6.1 Microbiológica: esterilidad*

*1.6.2 Microbiológica: no esterilidad*

*1.6.3 Fisicoquímica*

*1.6.4 Biológica*



Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

## 2. IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES

### 2.1 Prueba de control de calidad de productos medicinales importados

*2.1.1 Microbiológica: esterilidad*

*2.1.2 Microbiológica: no esterilidad*

*2.1.3 Fisicoquímica*

*2.1.4 Biológica*

### 2.2 Certificación de lote 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

### 2.3 Otras actividades de importación

*2.3.2 Importación de productos intermedios que requieren procesamiento adicional*

*2.3.4 Otros*

1) 2.3.3 Sustancias Activas Biológicas

2) Reimportación



Cualesquiera restricciones o aclaraciones relacionadas con el alcance del presente certificado:

Comentarios: acc. 2.3.4: 2.3.4 corresponde a 2.3.3 y 2.3.4 de la autorización de fabricación e importación válida

12 de febrero de 2019

En nombre de

[firma] [sello en tercer idioma]

Nombre y firma de la persona autorizada por la Autoridad Competente

Sonja Uhrmacher
[texto en tercer idioma]



Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

**[Nota del traductor: Por información y clarificación se transcribe una traducción no oficial de un texto en tercer idioma].*

[sello en tercer idioma]

**APOSTILLA**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. **País: República Alemana**

   **Este documento público**

2. **ha sido firmado por Frau Kraft**
3. **quien actúa en calidad de Funcionaria**
4. **y está revestido del sello/timbre del Gobierno de la Ciudad de Darmstadt**

**CERTIFICADO**

5. **en Darmstadt**
6. **el 22 de marzo de 2019**
7. **por el Gobierno de la Ciudad de Darmstadt**
8. **No. -A-2668/2019**
9. **Sello** — **10. Firma**

   **[sello en tercer idioma]** — **[firma]**

   **Dorjan Duric**

   **Empleado Administrativo**

Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

[sello ilegible]

Luisenplatz 2

64283 Darmstadt

Alemania

Tel.: +49(0)6151 12 5264

Fax: +49(0)6151 12 5055





Carlos Julio Carrero
Traductor Oficial Inglés-Español
Resolución No. 0314
Septiembre 14,2010

NOTARIA 39 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

TESTIMONIO DE AUTENTICIDAD

FIRMA REGISTRADA

39

EL NOTARIO TREINTA Y NUEVE DE BOGOTÁ D.C.

Previa la confrontación correspondiente declara que la firma que aparece en el presente documento corresponde a la autógrafa registrada ante mi por:

**CARRERO CONTRERAS CARLOS JULIO**

con: **C.E. 359898**

Bogotá D.C. **30/05/2019** a las ***12:43:14 p.m.***

tbnhnhtfb5fvn

TSG

**YOLIMA MARIA BARCELO ORDOÑEZ**
**NOTARIA 39 DE BOGOTA ENCARGADA**

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 39
YOLIMA MARIA BARCELO O.
NOTARIA ENCARGADA
DE BOGOTA