LAND BRANDENBURG

Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit
Gesundheit

Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_BB_01_GMP_2016_0021

Aktenzeichen/Reference Number:
G3-5421.04/takeda/04.07.2016

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
Takeda GmbH

Anschrift der Betriebsstätte
Takeda GmbH - Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_BB_01_MIA_2016_0020 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 22. Juni 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
Takeda GmbH

Site address
Takeda GmbH - Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_BB_01_MIA_2016_0020 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 22 June 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

Das Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion. Es kann 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.

LAND BRANDENBURG

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).

1.2 Nichtsterile Produkte

1.2.1 Nichtsterile Produkte

1.2.1.1 Hartkapseln

1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen

1.2.1.13 Tabletten

1.6 Qualitätskontrolle

1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

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)

1.2 Non-sterile products

1.2.1 Non-sterile products

1.2.1.1 Capsules, hard shell

1.2.1.8 Other solid dosage forms

1.2.1.13 Tablets

1.6 Quality control testing

1.6.2 Microbiological: non-sterility

1.6.3 Chemical/Physical

LAND BRANDENBURG

Unterschrift: Sümer Ener

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

2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

2.1.3 Chemisch/Physikalisch

2.2 Chargenfreigabe eingeführter Arzneimittel

2.2.2 Nichtsterile 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

2.1.2 Microbiological: non-sterility

2.1.3 Chemical/Physical

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.2 Non-sterile products

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Einfuhrtätigkeiten:
Import von Bulkware aus MRA-Staaten (Schweiz)
Import von Pantoprazol-Bulkware aus Brasilien

Gebäude: Die Herstellung erfolgt in den Räumen gem. folgender Lagepläne:
Grundriss Produktionsgebäude Ebene 1, vom 19.04.2016
Grundriss Produktionsgebäude Ebene 2 vom 19.04.2016
Grundriss Produktionsgebäude Ebene Z 2/2´ vom 19.04.2016
Grundriss Produktionsgebäude Ebene 3 vom 19.04.2016
Grundriss Produktionsgebäude Ebene 4 vom 19.04.2016
Grundriss Halle 67 Ebene 1 vom 19.04.2016
Grundriss Halle 96 vom 19.04.2016

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

Comments: Importation:
Importation of bulkware from MRA-States (Switzerland)
Importation of pantoprazole-bulkware from Brazil

Building: Manufacturing takes place in rooms according to the sketch plans:
Sketch Plan Productionbuilding Floor 1, 19.04.2016
Sketch Plan Productionbuilding Floor 2, 19.04.2016
Sketch Plan Productionbuilding Floor Z 2/2´, 19.04.2016
Sketch Plan Productionbuilding Floor 3, 19.04.2016
Sketch Plan Productionbuilding Floor 4, 19.04.2016
Sketch Plan of Storage Building Halle 67 Floor 1, 19.04.2016
Sketch Plan Halle 96, 19.04.2016

---

04. Juli 2016
Im Auftrag

04 July 2016
On behalf

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Sümer Ener

Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit
Abteilung Gesundheit
Dezernat G3

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Sümer Ener

Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit
Abteilung Gesundheit
Dezernat G3

Platz 3
ossen
chland

el.: +49(0)331 8683-855
Fax: +49(0)331 8683-865

Wünsdorfer Platz 3
15806 Zossen
Deutschland

Tel.: +49(0)331 8683-855
Fax: +49(0)331 8683-865

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der vorstehenden Ablichtung mit der Urschrift wird hiermit beglaubigt.

Zugleich wird bescheinigt, dass die Urschrift von der nach deutschen Gesetzen dazu berechtigten Frau Sümer Ener ausgestellt worden ist und dass Unterschrift und Siegel echt sind.

Zossen, den 18. Juli 2016

Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Gesundheit
Abteilung Gesundheit
Dezernat G 3
Wünsdorfer Platz 3
15806 Zossen
Deutschland

.....
Volker Gieskes
Dezernatsleiter

DUPLIKAT

Diese Mehrfertigung entspricht dem Status der Erlaubnis zum Zeitpunkt 22.06.2016. Soweit seit diesem Zeitpunkt mehr als drei Jahre vergangen sind, sollte Kontakt mit der zuständigen Behörde aufgenommen werden.

DUPLICATE

This copy reflects the status of the authorization on the date of 2016-06-22 If more than three years have elapsed since this date the issuing authority should be contacted.

Die Echtheit der vorstehenden / ~~umseitigen~~ Unterschrift des DL Gieskes (Amtsbezeichnung, Name) und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels / ~~Dienststempels~~ worden beglaubigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung nach den deutschen Gesetzen befugt ist.

Potsdam, den 25.07.2016

Angerbach
Unterschrift

LAND BRANDENBURG (Siegel) MINISTERIUM FÜR ARBEIT SOZIALES GESUNDHEIT FRAUEN UND FAMILIE 1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Frau Angerbach

3. in ihrer/~~seiner~~ Eigenschaft als Sachbearbeiterin

4. sie ist versehen mit dem Siegel/~~Stempel~~ des (der) Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie, Bestätigt Land Brandenburg

5. in Potsdam 6. am 27.07.2016

7. durch das Ministerium des Innern und für Kommunales des Landes Brandenburg

8. unter Nr. 1535/2016

9. Siegel/~~Stempel~~ LAND BRANDENBURG MINISTERIUM DES INNERN UND FÜR KOMMUNALES

10. Unterschrift

Angestellte Schmidt

LAND BRANDENBURG

Landesamt für Arbeitsschutz

Verbraucherschutz und

Gesundheit

Gesundheit

Certificado No.:

DE_BB_01_GMP_2016_=="!

Número de Referencia:

G3_5421.04/takeda/04.07.2016

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO GMP DE UN FABRICANTE

Parte 1

Emitido siguiente a una inspección de acuerdo con

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

La autoridad competente de ALEMANIA confirma lo siguiente:

El fabricante

Takeda GmbH

Dirección del Sitio

Takeda GmbH – Betriebsstätte Oranienburg

Lehnitzstraße 70-98

16515 Oranienburg

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolucion 6694/78 Minjusticia
Sello Oficial

Alemania

Ha sido inspeccionado bajo el programa de nacional inspección en conexión con la autorización de fabricación No. DE_BB_01_MIA2016_0020 de acuerdo con

- Art. 40 de la Directiva 2001/83/EC
- Art. 13 de la Directiva 2001/20/EC

Transpuesta en la siguiente legislación nacional:

Sect 13 para 1 y Sect 72 Arzneimittelgesetz (Ley Alemana de Drogas)

A partir del conocimiento ganado durante a la inspección de este fabricante, la última de las cuales fue realizada el 22 de junio de 2016. Es considerado que cumple con los requisitos de Buena Práctica de Fabricación referida.

En los principios y directrices de la Buena Práctica de Fabricación determinadas en

- Directiva 2003/94/EC
- Productos Medicinales para Humanos
- Productos Médicos Investigativos para Humanos para fases I, II, III.

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

- Las operaciones de fabricación autorizadas incluyen fabricación total y parcial (incluyendo varios procesos de división, empacado y presentación), lanzamiento

de lote y certificación, almacenamiento y distribución de formas de dosis especificadas a menos que sea informado lo contrario.

- la prueba de control de calidad y/o lanzamiento y las actividades de certificación de lote sin las operaciones e fabricación deben ser especificadas bajo los artículos relevantes;

- Si la compañía está comprometida en la fabricación de productos con requisitos especiales, es decir, radio farmacéutica de productos que contienen penicilina, sulfonamidas, citotóxicos, cefalosporina, sustancias con actividad hormonal u otros ingredientes activos potencialmente peligrosos, esto debe ser declarado bajo el tipo de producto relevante y forma de dosis (aplicable a todas las secciones de la Parte 1 aparate de las secciones 1.5.2 y 1.6).

1.2 Productos No Estériles

1.2.1 Productos no estériles

1.2.1.1 Cápsulas, capa dura

1.2.1.8 Otras formas de dosis sólidas

1.2.1.13 Tabletas

1.6 Prueba de control de calidad

1.6.2 Microbiológica: sin esterilidad

1.6.3 Químico/Física

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES

- Cualquier actividad de importación en relación al producto importado debe ser ingresada bajo las categorías de producto relevante en esta sección: actividades de importación relacionadas al producto fabricado parcialmente también debe ser incluida en esta sección;

- Las actividades de importación incluyen almacenamiento y distribución a menos que sea informado lo contrario.

2.1 Prueba de control de calidad de productos medicinales importados

2.1.2 Microbiología: Sin esterilidad

2.1.3 Químico/Física

2.2 Certificación de lote de productos medicinales importados

2.2.2 Productos no estériles

Cualesquier restricciones u observaciones de aclaración relacionadas al alcance de este certificado:

Comentarios: Importación

Importación de bulkware dsdee los estados MRA (Suiza)

Importación de pantoprazole-bulware desde Brasil

Construcción: La fabricación toma lugar en cuartos de acuerdo a los planes de diseño:

Plan de Diseño de Edificio de Producción Piso 1, 19.04.2016

Calle 98 No. 17-20 Bogotá Tels. 636 3757 - 671 2481
Celulares: 314 322 2771 • 311 472 9343
Email: clemenciaparedes@yahoo.com
Email: twltraducciones@gmail.com

Traducción 6654/15 Minjusticia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL

Sello Oficial

Plan de Diseño de Edificio de Producción Piso 2, 19.04.2016

Plan de Diseño de Edificio de Producción Piso Z 2/2, 19.04.2016

Plan de Diseño de Edificio de Producción Piso 3, 19.04.2016

Plan de Diseño de Edificio de Producción Piso 4, 19.04.2016

Plan de Diseño de Edificio de Almacenamiento Halle 67 Piso 1, 19.04.2016

Plan de Diseño Hale 96, 19.04.2016

---

04 de julio, 2016

En nombre

Nombre y firma de la persona autorizada de la Autoridad Competente

Sümer Ener

Landesamt für Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und

Gesundheit

Abteilung Gesundheit

Dezemat G3

Wünsdorfer Platz 3

15803 Zossen

Alemania

Tel: +49)0)331 8683-855

Calle 98 No. 17 - 20 Local 103 Tel: 636 5739 - 691 2481
Celulares: 314 322 2771 • 311 472 9343
Email: clemenciaparedes@yahoo.com
Email: twltraducciones@gmail.com

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución 6694/75 Minjusticia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL
Sello Oficial

Fax: +49)0)331 8683-865

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación al momento de la inspección notado anteriormente y no debe ser invocado para reflejar el estado de cumplimiento si han pasado más de tres años desde la fecha de inspección, tiempo después del cual la autoridad emisora debe ser consultada. Este certificado es válido solo cuando es presentado con todas las páginas y ambas partes, 1 y 2. La autenticidad de este certificado podrá ser verificada con la autoridad emisora.

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS EFECTUADA POR CLEMENCIA PAREDES, TRADUCTORA OFICIAL DEBIDAMENTE REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA MEDIANTE LA RESOLUCIÓN No. 6694/78 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN HECHA EN BOGOTÁ, EL 14 DE JULIO DE 2016

Calle 98 No. 17 - 20 Local 103 Tel: 636 5739 - 691 2481
Celulares: 314 322 2771 • 311 472 9343
Email: clemenciaparedes@yahoo.com
Email: twltraducciones@gmail.com

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución 6694/78 Minjusticia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
Sello Oficial

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por la señora Angersbach

3. en su calidad de encargada

4. está provisto con el sello del ministerio de trabajo, sociales, salud, mujeres y familia del estado federado de Brandenburg

Confirmado

5. en Potsdam 6. el 27 de julio de 2016

7. por el ministerio para asuntos internos y comunales del estado federado de Brandenburg

8. bajo el número: 1539/2016

9. Sello: hay un sello de ministerio para asuntos internos y comunales del estado federado de Brandenburg

10. Firma: hay una firma ilegible, Schmidt empleada

Es traducción fiel y completa del original
Marek Grote, traductor e intérprete oficial
Alemán – Español – Alemán
Certificado de Idoneidad no. 0427 del 20 de octubre de 2015
Universidad Nacional de Colombia
Fecha de la traducción: 10.08.2016

Marek Grote
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán-Español-Alemán
Certificado de Idoneidad
No. 0427 del 20 de octubre de 2015
Universidad Nacional de Colombia

Traducción del idioma alemán no.: 3102/16

Sello: Oficina regional para protección del trabajo, protección del consumidor y salud.

Copia legalizada

Mediante la presente se certifica la correspondencia de la presente copia con el original.

A la vez se certifica que el original fue expedido por la señora Sümer Ener, la cual se encuentra autorizada para ello según las leyes alemanas y que la firma y el sello son auténticos. Zossen, el 18 de julio de 2016

Oficina regional para protección del trabajo, protección del consumidor y salud.

Sección Salud - Sección administrativa G3

Wünsdorfer Platz 3, 15806 Zossen, Alemania

Hay una firma ilegible, Volker Gleskes, director encargado de la sección administrativa.

Sello: Duplicado – Esta copia corresponde al estatus de la autorización para el 22.06.2016. Siempre y cuando desde esta fecha hayan pasado más de tres años, se debería establecer contacto con la autoridad encargada.

Sello: La autenticidad de la presente firma del director de la sección administrativa Gleskes y la autenticidad del sello oficial adjuntado se legalizan. A la vez se certifica que la persona anteriormente mencionada se encuentra autorizada para efectuar el acto oficial según las leyes alemanas. Potsdam, el 25.07.2016

Hay una firma ilegible y un sello del ministerio de trabajo, sociales, salud, mujeres y familia del estado federado de Brandenburg.

Marek Grote
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán-Español-Alemán
Certificado de Idoneidad
No. 0427 del 20 de octubre de 2015
Universidad Nacional de Colombia