



fotocopia compulsada

Landesamt für Gesundheit und Soziales



Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_BE_01_GMP_2018_0032

Aktenzeichen/Reference Number:
5373/1-BayerAG-Markware/2018-01

BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG EINES HERSTELLERS MIT GMP

Teil 1

Ausgestellt nach einer Inspektion gemäß

- Art. 111 (5) der Richtlinie 2001/83/EG

Die zuständige deutsche Überwachungsbehörde bestätigt:

Der Hersteller
Bayer AG

Anschrift der Betriebsstätte
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_BE_01_MIA_2018_0028 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EGumgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 03. September 2018 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/EGergeben.

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 GERMANY confirms the following:

The manufacturer
Bayer AG

Site address
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germany

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_BE_01_MIA_2018_0028 in accordance with
 - Art. 40 of Directive 2001/83/ECtransposed 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 03 September 2018, 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



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

Part 2

• Humanarzneimittel

• Human Medicinal Products

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.1 Sterile Produkte

1.1 Sterile Products

1.1.1 *Aseptisch hergestellt*
(Herstellungstätigkeiten für folgende
Darreichungsformen)

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

1.1.1.2 Lyophilisate

1.1.1.2 Lyophilisates

1.1.1.4 Kleinvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.1.4 Small volume liquids

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

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

1.1.2.1 Großvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.2.1 Large volume liquids

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.2.3 Small volume liquids

1.1.3 Chargenfreigabe

1.1.3 Batch certification

1.2 Nichtsterile Produkte

1.2 Non-sterile products

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

1.3.2 Chargenfreigabe

1.3.2 Batch certification

1.3.2.5 Biotechnologische Produkte

1.3.2.5 Biotechnology products

1.5 Abpacken

1.5 Packaging

1.5.1 Primärverpacken

1.5.1 Primary Packing

1.5.1.13 Tabletten

1.5.1.13 Tablets

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

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: Die Erlaubnis basiert auf den Grundrissplänen Nr. 1 bis 15 mit Stand vom 14. November 2018.

zu Teil 1 - HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN:

zu 1.1.1: auch Verarbeitung von Hormonen
zu 1.1.1.4: Ampullen, Vials und Fertigspritzen
zu 1.1.2.1: Infusionsflaschen und Kartuschen
zu 1.1.2.3: Vials und Fertigspritzen

zu 1.2.2: hormonhaltige und nicht-hormonhaltige Tabletten (auch Vaginaltabletten)

zu 1.3.1.5: Rekombinante Proteine/DNS
nur Aflibercept (Eylea); keine biotechnologischen Herstellungsschritte; nur Herstellung der Darreichungsform (Vials), Sekundärverpackung (Vials und Fertigspritzen) und Chargenfreigabe (Vials und Fertigspritzen)

zu 1.5.1.13: hormonhaltige Tabletten

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

Comments: The authorisation is based on floor plans no. 1 to 15 from 14 november 2018.

to Part. 1 - MANUFACTURING OPERATIONS:

to 1.1.1: likewise the processing of hormones
to 1.1.1.4: ampoules, vials and pre-filled syringes
to 1.1.2.1: infusion bottles and cartridges
to 1.1.2.3: vials and pre-filled syringes

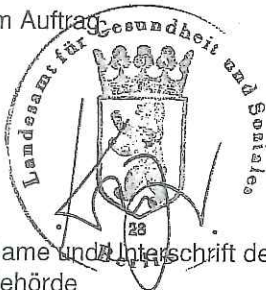
to 1.2.2: tablets containing hormones and without hormones (including vaginal tablets)

to 1.3.1.5: recombinant proteins/DNA
Aflibercept (Eylea) only; no biotechnological manufacturing processes; manufacturing of dosage form (vials), secondary packaging (vials and pre-filled syringes) and batch certification (vials and pre-filled syringes) only

to 1.5.1.13: tablets containing hormones

15. November 2018

Im Auftrag



Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Susanne Krueger

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Referat I F
Postfach 310929
10639 Berlin
Deutschland

Tel.: +49(0)30 902292322

Fax: +49(0)30 902292099

15 November 2018

On behalf

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Susanne Krueger

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Referat I F
Postfach 310929
10639 Berlin
Deutschland

Tel.: +49(0)30 902292322

Fax: +49(0)30 902292099



Hiermit wird amtlich beglaubigt, dass die vorstehende Ablichtung
i. d. der Urschrift ~~der~~/des

~~Erstellungserlaubnis~~ Nr.

MP-Zertifikats Nr. DE-BE-01-GTP-2018-0032

bereinstimmt. Zugleich wird bescheinigt, dass die Urschrift von

an/dem nach deutschen Gesetzen dazu berechtigten

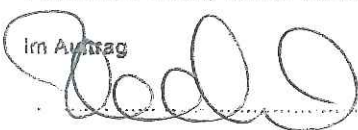
rau/Herr Knigel

ausgestellt worden ist und dass Unterschrift und Siegel

in der Urschrift echt sind.

Landesamt für Gesundheit
und Soziales Berlin
Postfach 310229, 10639 Berlin

Im Auftrag



Radowski



30. 11. 2018





Traducción Certificada

<El documento siguiente ha sido otorgado en dos idiomas, alemán e inglés. La traducción se basa en el texto alemán.>

Landesamt für Gesundheit und Soziales

<Oficina Regional de la Salud y Asuntos Sociales>

<Emblema> **Berlín**

Núm. de certificado:

DE_BE_01_GMP_2018_0032

Número de referencia:

5373/1-Bayer AG/2-Marktware/2018-01

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP)

Parte 1

Otorgado después de realizar una inspección de acuerdo con

- el Art. 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE.

La autoridad competente de Alemania confirma que:

el fabricante

Bayer AG <S.A.>

dirección del sitio de explotación:

Bayer AG

Müllerstrasse 178

13353 Berlín

Alemania

ha sido inspeccionado en el marco del Programa nacional de Control de Medicamentos y en relación a la licencia de fabricación núm. DE_BE_01_MIA_2018_0028, de acuerdo con

- el Art. 40 de la Directiva 2001/83/CE

incorporado en las leyes alemanas mediante:

Art. 13 inciso 1 y Art. 72 Ley del Medicamento

En base a los conocimientos obtenidos de la última inspección efectuada el día **3 de septiembre de 2018**, se confirma que el sitio de fabricación arriba indicado del fabricante cumple los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación de acuerdo con

* los principios y directrices en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de acuerdo con

- la Directiva 2003/94/CE

DE_BE_01_GMP_2018_0032

15.11.2018

Firma: Susanne Krueger

Página 1 de 4

<firma>

<sello redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento de efectuar la inspección arriba citada. No deberá utilizarse para confirmar el cumplimiento en el caso de que hayan pasado más de tres años desde la inspección indicada. Transcurrido ese período, deberá consultarse la autoridad competente. Este certificado no es válido si no se presentan todas las páginas, incluyendo las partes 1 y 2. En caso necesario, la autenticidad del presente certificado puede ser confirmada por la autoridad competente.

<selo redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

<firma>

<selo redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Parte 2

- Productos medicinales para uso humano

1 ACTIVIDADES DE FABRICACION

1.1 Productos estériles

1.1.1 *Fabricados en condiciones asépticas*
(actividades de fabricación de las formas farmacéuticas siguientes)

1.1.1.2 Liofilizados

1.1.1.4 Formas farmacéuticas líquidas de volumen pequeño

1.1.2 *Esterilizados en envase terminal*
(actividades de fabricación de las formas farmacéuticas siguientes)

1.1.2.1 Formas farmacéuticas líquidas de gran volumen

1.1.2.3 Formas farmacéuticas líquidas de volumen pequeño

1.1.3 *Liberación de lotes*

1.2 Productos no estériles

1.2.2 *Liberación de lotes*

1.3 Productos medicinales biológicos

1.3.1. *Productos medicinales biológicos*

1.3.1.5 Productos biotecnológicos

1.3.2 *Liberación de lotes*

1.3.2.5 Productos biotecnológicos

1.5 Acondicionamiento

1.5.1 *Acondicionamiento primario*

1.5.1.13 Comprimidos

1.5.2 *Acondicionamiento secundario*

1.6 Control de calidad

1.6.1 *Métodos microbiológicos: esterilidad*

1.6.2 *Métodos microbiológicos: control de productos no estériles*

1.6.3 *Métodos químicos/físicos*

1.6.4 *Métodos biológicos*

<firma>

<sello redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Restricciones o notas aclaratorias relativas al alcance del presente certificado:

Observaciones: La licencia está basada en los planos de localidad núms. 1 a 15, correspondientes al estado del 14 de noviembre de 2018.

Ref. a 1.1.1: Incluye también el procesamiento de hormonas.

Ref. a 1.1.1.4: Ampollas, viales y jeringas precargadas

Ref. a 1.1.2.1: Botellas de infusión y cartuchos

Ref. a 1.1.2.3: Viales y jeringas precargadas

Ref. a 1.2.2: Comprimidos con o sin contenido hormonal (también comprimidos vaginales)

Ref. a 1.3.1.5: Proteínas recombinantes/ADN

sólo aflibercept (Eylea); sin pasos de fabricación biotecnológica; sólo fabricación de la forma farmacéutica (viales); acondicionamiento secundario (viales y jeringas precargadas) y liberación de lotes (viales y jeringas precargadas)

Ref. a 1.5.1.13: Comprimidos de contenido hormonal

15 de noviembre de 2018

Por orden,

<firma>

<sello redondo>

Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Nombre y firma de la persona autorizada de la autoridad competente

Susanne Krueger

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin

Departamento I F

Casilla 310929

D-10639 Berlín

Alemania

Telf. +49-30-902292322

Fax +49-30-902292099

DE_BE_01_GMP_2018_0032

15.11.2018

Firma: Susanne Krueger

Página 4 de 4

<firma>

<sello redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Reverso de la página 4:

<sello redondo> Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Por la presente, certifico que la fotocopia que antecede es copia fiel y completa del Certificado GMP núm. DE_BE_01_GMP_2018_0032. Asimismo, se certifica que la matriz fue otorgada por la Sra. Krueger, persona legalmente autorizada para otorgar tales certificados, y que la firma y el sello que aparecen en el documento, son auténticos.

Oficina Regional de la Salud y Asuntos Sociales
Casilla 310929, 10639 Berlín

Por orden, <firma>
Radowski
30.11.2018

<sello redondo>

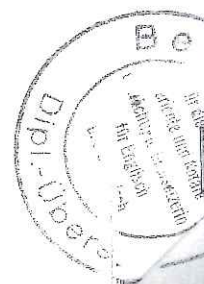
Oficina Regional de la Salud
y Asuntos Sociales
Berlín

Por la presente, certifico que la traducción que antecede
corresponde literalmente al texto alemán e inglés
contenido en el documento adjunto.

Berlín, a 10 de diciembre de 2018

3

Beate Staib, traductora jurada del alemán, inglés y español



Doy fe de la conformidad literal de la fotocopia que antecede con la fotocopia compulsada que me fue presentada.

Berlín, el 18 de diciembre de 2018



Rösch
Notario



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Hans-Hermann R ö s c h

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 02. Januar 2019

7. durch die Präsidentin des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 15/19

9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrag

Pott

(Pott)

Vorsitzende Richterin am Landgericht