



COLM O'ROURKE
Notary Public
For the City & County of Cork
And Counties of
Kerry, Limerick, Tipperary & Waterford
The Old Rectory, Carrigaline, County Cork,
Ireland, Post Code P43 W921
Tel: 353 21 4374444 – email colm.orourke@arw.ie



NOTARIAL CERTIFICATE FOR CHILE

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

I, **COLM O'ROURKE**, Notary Public, of the Old Rectory, Carrigaline, County Cork, Ireland, **DO HEREBY CERTIFY** that the document attached hereto and upon which I have impressed my Notarial seal is a true and faithful copy in words and figures fair and uncanceled which after careful examination **I ATTEST** of the original Certificate **No. 25950/A11450 of GMP Compliance of a Manufacturer** signed by Michael Sreenan of the Health Products Regulatory Authority, on 2020-01-30 and issued to Novartis Ringaskiddy Limited, Ringaskiddy, County Cork, Ireland, now to me produced.

IN FAITH AND IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto subscribed my name and affixed my seal at The Old Rectory, Carrigaline, in the County of Cork, Ireland this 24th day of February 2020.

SIGNED: _____

Colm O'Rourke
Notary Public
In and for the City and County of Cork
Ireland
Appointed for Life





APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays/País:		IRELAND	
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por		Colm O'Rourke	
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de		Notary Public	
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de			
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Conk	6. the le / el día	26-02-2020
7. by par / por	Dept. of Foreign Affairs & Trade		
8. No sous no bajo el número	8719512020		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:	10. Signature: Signature: Firma:		

Health Products Regulatory Authority

CERTIFICATE NUMBER: 25950/A11450

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1, 2}

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Ireland confirms the following:

The manufacturer: **Novartis Ringaskiddy Limited**

Site address: **Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland**

Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with Art. 111(1) of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation:

Medicinal Products (Control of Manufacture) Regulations 2007 to 2013.

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2019-09-13**, it is considered that it complies with :

- The principles of GMP for active substances³ referred to in Article 47 of Directive 2001/83/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. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

¹ The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.

³ These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

Part 2

Manufacture of active substance. Names of substances subject to inspection :

CALCITONIN(en) - confidential

CICLOSPORIN(en) - confidential

FLUVASTATIN SODIUM(en) - confidential

IMATINIB MESILATE(en) - confidential

KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE(en) - confidential

OCTREOTIDE ACETATE(en) - confidential

PASIREOTIDE DI-ASPARTATE(en) - confidential

TERABINAFINE BASE(en) - confidential

VALSARTAN(en) - confidential

NILOTINIB HYDROCHLORIDE(en) - confidential

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE(en) - confidential

CLOZAPINE BASE(en) - confidential

INDACATEROL MALEATE (INTERMEDIATE)(en) - confidential

PASIREOTIDE PAMOATE(en) - confidential

TERBINAFINE HYDROCHLORIDE(en) - confidential

RIVASTIGMINE HYDROGEN TARTRATE(en) - confidential

RIVASTIGMINE BASE(en) - confidential

RUXOLITINIB PHOSPHATE(en) - confidential

DABRAFENIB MESYLATE(en)

INDACATEROL ACETATE(en)

CAPMATINIB HYDROCHLORIDE(en)

3. MANUFACTURING OPERATIONS - ACTIVE SUBSTANCES

Active Substance : CALCITONIN - confidential

3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
3.1.2	Manufacture of crude active substance
3.1.3	Salt formation / Purification steps : HPLC Ion Exchange, evaporation, lyophilisation
3.5	General Finishing Steps
3.5.1	Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
3.5.2	Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
3.5.3	Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
3.6.1	Physical / Chemical testing
3.6.2	Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : CICLOSPORIN - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis

	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation, Isolation, Washing, Drying.
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling/Micronisation, Sieving, Blending.
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing

Active Substance : FLUVASTATIN SODIUM - confidential

3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing

Active Substance : IMATINIB MESILATE - confidential

3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging

	material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : KETOTIFEN HYDROGEN FUMARATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : OCTREOTIDE ACETATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : HPLC Ion Exchange, Evaporation, Llyophilisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : PASIREOTIDE DI-ASPARTATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis

	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : TERABINAFINE BASE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates 3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing 3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : VALSARTAN - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing



	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : NILOTINIB HYDROCHLORIDE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates 3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : GLYCOPYRRONIUM BROMIDE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps ; Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : CLOZAPINE BASE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving 3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging

	material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : INDACATEROL MALEATE (INTERMEDIATE) - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : PASIREOTIDE PAMOATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : TERBINAFINE HYDROCHLORIDE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving

	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : RIVASTIGMINE HYDROGEN TARTRATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Salt formation, Crystallization, Isolation, Washing , Drying.
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling/Micronisation, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing
Active Substance : RIVASTIGMINE BASE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Crystallisation
3.5	General Finishing Steps
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : RUXOLITINIB PHOSPHATE - confidential	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance

	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Salt formation, Crystallization, Isolation, Washing , Drying.
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Drying, Milling, Sieving
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : DABRAFENIB MESYLATE	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Salt formation, Crystallization, Isolation, Washing , Drying
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Micronisation
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
Active Substance : INDACATEROL ACETATE	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Salt Formation, Crystallization, Isolation, Washing, Drying.
3.5	General Finishing Steps
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing

Active Substance : CAPMATINIB HYDROCHLORIDE	
3.1	Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis
	3.1.1 Manufacture of active substance intermediates
	3.1.2 Manufacture of crude active substance
	3.1.3 Salt formation / Purification steps : Salt Formation, Crystallization, Isolation, Washing , Drying
3.5	General Finishing Steps
	3.5.1 Physical processing steps : Micronisation
	3.5.2 Primary Packaging (enclosing / sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance)
	3.5.3 Secondary Packaging (placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance)
3.6	Quality Control Testing
	3.6.1 Physical / Chemical testing
	3.6.2 Microbiological testing excluding sterility testing

2020-01-30

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority of Ireland

CERTIFIED HPRA 

Michael Sreenan
Dr. Michael Sreenan
Health Products Regulatory Authority
Tel: +3531 6764 971
Fax: +3531 6767 836

COLM O'ROURKE

Notario Público

Para la Ciudad y Condado de Cork, y los condados de Kerry, Limerick, Tipperary y

La Antigua Rectoría de Waterford, Carrigaline, Condado de Cork,

Irlanda, Código Postal P43 W921

Tel: 353 21 4374444 – correo electrónico: colm.orourke@arw.ie

CERTIFICADO NOTARIAL PARA CHILE

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo, **COLM O'ROURKE**, Notario Público, de la antigua rectoría, Carrigaline, Condado de Cork, Irlanda, **CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE** que el documento adjunto a este escrito y en el cual he impreso mi sello notarial es una copia fiel y verdadera en palabras y cifras, limpio y sin cancelar, después de un examen cuidadoso **DOY FE** del Certificado original **de cumplimiento de BPM de un Fabricante N° 25950/A11450** firmado por Michael Sreenan de la Autoridad Reguladora de Productos de Salud, el 30-01-2020 y emitido para Novartis Ringaskiddy Limited, Ringaskiddy, County Cork, Irlanda.

EN FE Y TESTIMONIO DE LO CUAL suscribí mi nombre y coloqué mi sello en la Antigua Rectoría, Carrigaline, en el Condado de Cork, Irlanda, el día 24 de febrero de 2020.

FIRMA:

[Firma Ilegible]

Colm O'Rourke
Notario Público
En y para el Condado y Ciudad de Cork
Irlanda
Nombrado de por vida

[Logo de la HPRA]

Autoridad Regulatoria de Productos de Salud

NÚMERO DE CERTIFICADO: 25950/A11450

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO GMP DE UN FABRICANTE ^{1,2}

Parte 1

Emitido después de una inspección, de acuerdo con
- Art. 111 (5) de la Directiva 2001/83/EC, según modificación

La autoridad competente de Irlanda confirma lo siguiente:

El fabricante: **Novartis Ringaskiddy Limited**

Dirección Planta: **Ringaskiddy Co. Cork, Irlanda**

Es un fabricante de ingredientes activos que ha sido inspeccionado en conformidad con
Art. 111 (1) de la Directiva 2001/83/EC, traspuesta en la siguiente legislación nacional:

Productos medicinales (Control de manufactura) Regulaciones 2007 a 2013

De acuerdo a la información obtenida durante la inspección de este fabricante, la última efectuada el **13-09-2019**, se considera que cumple con:

- Los Principios de GMP para ingredientes activos³, establecidos en el Artículo 47 de la Directiva 2001/83/EC.

Este certificado refleja el estado de la planta elaboradora al momento de la inspección mencionada, y no se debe considerar un reflejo del estado de cumplimiento si han transcurrido más de 3 años desde la fecha de esa inspección. Sin embargo, este período de validez podría reducirse o ampliarse usando los principios de gestión de riesgo regulatorio mediante una nota en el campo de comentarios Restricciones o Aclaraciones. Este certificado es válido sólo cuando se presenta con todas sus páginas and ambas partes 1 y 2. La autenticidad de este certificado puede ser verificada en EudraGMDP. Si no aparece, por favor contactar la autoridad emisora.

¹El certificado referido en el párrafo 111(5) de la Directriz 2001/83/EC and 80(5) de la Directriz 2001/82/EC, también será requerido para las importaciones procedentes de terceros países a un Estado Miembro.

²La guía para la interpretación de este formulario puede ser encontrada en el menú de ayuda de la base de datos Eudra/GMDP

³Estos requerimientos cumplen las recomendaciones de GMP de la WHO.

Parte 2

Elaboración de ingredientes activos. Nombre de las sustancias sujetas a inspección:

CALCITONINA - confidencial
CICLOSPORINA- confidencial
FLUVASTATINA SODICA - confidencial
IMATINIB MESILATO- confidencial
KETOTIFENO HIDRÓGENO FUMARATO - confidencial
OCTREOTIDA ACETATO- confidencial
PASIREOTIDA DI-ASPARTATO /SOM B - confidencial
TERABINAFINA BASE - confidencial
VALSARTAN- confidencial
NILOTINIB CLORHIDRATO - confidencial
BROMURO DE GLICOPIRRONIO - confidencial
CLOZAPINA BASE – confidencial
INDACATEROL MALEATO (INTERMEDIARIO) - confidencial
PASIREOTIDA PAMOATO - confidencial
TEBINAFINA CLORHIDRATO - confidencial
TARTRATO HIDROGENADO DE RIVASTIGMINA - confidencial
RIVASTIGMINA BASE - confidencial
RUXOLITINIB FOSFATO - confidencial
DABRAFENIB MESILATO
ACETATO DE INDACATEROL
CLORHIDRATO DE CAPMATINIB

3. OPERACIONES DE MANUFACTURA – SUSTANCIAS ACTIVAS		
Sustancia Activa: CALCITONINA - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Intercambio iónico HPLC, evaporación, liofilización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: CICLOSPORINA - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermedias
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización, Aislamiento, Lavado, Secado
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas:

	3.5.2	Secado, Molienda / Micronización, Tamizado, Mezcla
	3.5.3	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: FLUVASTATINA SÓDICA - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: IMATINIB MESILATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: KETOTIFENO HIDRÓGENO FUMARATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.2	Manufactura de la sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	

	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: OCTREOTIDA ACETATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Intercambio iónico HPLC, evaporación, liofilización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: PASIREOTIDA DI-ASPARTATO /SOM B - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: TERABINAFINA BASE - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado

	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: VALSARTAN - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: NILOTINIB CLORHIDRATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: BROMURO DE GLICOPIRRONIO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)

	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: CLOZAPINA BASE - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: INDACATEROL MALEATO (INTERMEDIARIO) - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: PASIREOTIDA PAMOATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: TEBINAFINA CLORHIDRATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: TARTRATO HIDROGENADO DE RIVASTIGMINA - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Formación de la Sal, Cristalización, Aislamiento, Lavado, Secado
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda/micronización, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Sustancia Activa: RIVASTIGMINA BASE - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: RUXOLITINIB FOSFATO - confidencial		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias

	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Cristalización
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Secado, molienda, tamizado
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: DABRAFENIB MESILATO		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Formación de la Sal, Cristalización, Aislamiento, Lavado, Secado
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Micronización
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: ACETATO DE INDACATEROL		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación: Formación de la Sal, Cristalización, Aislamiento, Lavado, Secado
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico

Sustancia Activa: CLORHIDRATO DE CAPMATINIB		
3.1	Manufactura de Sustancia Activa utilizando síntesis química	
	3.1.1	Manufactura de sustancias activas intermediarias
	3.1.2	Manufactura de sustancia activa cruda
	3.1.3	Formación de la sal/ Etapas de purificación:

		Formación de la Sal, Cristalización, Aislamiento, Lavado, Secado
3.5	Procesos de terminación Generales	
	3.5.1	Etapas de procesamiento físicas: Micronización
	3.5.2	Empaque primario (cierre/sellado de la sustancia activa dentro del material de empaque el cual está en contacto directo con la sustancia)
	3.5.3	Empaque secundario (colocando el empaque primario sellado dentro de un material empaque externo o contenedor. Incluye cualquier etiquetado del material el cual puede ser utilizado para identificación o trazabilidad (numeración de lotes) de la sustancia activa).
3.6	Pruebas de control de calidad	
	3.6.1	Ensayo Físico/ Químico
	3.6.2	Ensayos Microbiológicos excluyendo el ensayo de esterilidad

Fecha: 30-01-2020

Nombre y firma de la persona autorizada
de la Autoridad Competente de Irlanda

[Sello de la HPRA]
[Firma ilegible]

Dr. Michael Sreenan
Autoridad Regulatoria de Productos para la Salud
Tel: +3531 6764 971
Fax +3531 6767 836

Declaro que la traducción es fiel a la original,

Bernardita Garin H.
Director Técnico