



Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_04_GMP_2014_0017

**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 Pharma AG

Anschrift der Betriebsstätte
**Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland**

• würde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_04_MIA_2015_0027 gemäß
- Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG
umgesetzt in deutsches Recht durch:
§ 13 Abs. 1 und § 72 Arzneimittelgesetz

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 22. Januar 2015 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

ergeben.

Dieses Zertifikat bestätigt den Status der Betriebsstätte zum Zeitpunkt der oben genannten Inspektion.

**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 Pharma AG

Site address
**Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany**

• has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_04_MIA_2015_0027 in accordance with
- Art. 40 of Directive 2001/83/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 January 2015, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

• the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in
- Directive 2003/94/EC

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and



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.

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.



• Humanarzneimittel

• Human Medicinal Products

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 MANUFACTURING OPERATIONS

- authorised manufacturing operations include total and partial manufacturing (including various processes of dividing up, packaging or presentation), batch release and certification, storage and distribution of specified dosage forms unless informed to the contrary;

- quality control testing and/or release and batch certification activities without manufacturing operations should be specified under the relevant items;

- if the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing penicillin, sulphonamides, cytotoxics, cephalosporins, substances with hormonal activity or other or potentially hazardous active ingredients this should be stated under the relevant product type and dosage form (applicable to all sections of Part 1 apart from sections 1.5.2 and 1.6)

1.1 Sterile Produkte**1.1 Sterile Products***1.1.1 Aseptisch hergestellt**1.1.1 Aseptically prepared*

1.1.1.1 Großvolumige flüssige Darreichungsformen

1.1.1.1 Large volume liquids

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**1.1.2 Terminally sterilised*

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

1.2 Nichtsterile Produkte**1.2 Non-sterile products***1.2.1 Nichtsterile Produkte**1.2.1 Non-sterile products*

1.2.1.1 Hartkapseln

1.2.1.1 Capsules, hard shell

1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen

1.2.1.8 Other solid dosage forms

1.2.1.13 Tabletten

1.2.1.13 Tablets

1.4 Andere Produkte oder Herstellungstätigkeiten**1.4 Other products or manufacturing activity**

[jede andere relevante Herstellungsaktivität/Produktart, die oben nicht erwähnt ist, z.B. Sterilisation von Wirkstoffen, Herstellung von biologischen Ausgangsstoffen (sofern durch nationale Vorschriften vorgesehen), pflanzliche oder homöopathische Produkte, Bulk oder vollständige Herstellung usw.]

[any other relevant manufacturing activity/product type that is not covered above e.g. sterilisation of active substances, manufacture of biological active starting materials (when required by national legislation), herbal or homeopathic products, bulk or total manufacturing, etc.]



1.4.1 Herstellung von:

1.4.1.3 Biologischen Ausgangsstoffen

1.4.1 Manufacture of:

1.4.1.3 Biological active starting materials

1.5 Nur Abpacken

1.5.1 Primärverpacken

1.5.1.2 Weichkapseln

1.5.2 Sekundärverpacken

1.5 Packaging only

1.5.1 Primary Packing

1.5.1.2 Capsules, soft shell

1.5.2 Secondary packing

1.6 Qualitätskontrolle

1.6.1 Mikrobiologisch: Sterilität

1.6.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.4 Biologisch

1.6 Quality control testing

1.6.1 Microbiological: sterility

1.6.2 Microbiological: non-sterility

1.6.3 Chemical/Physical

1.6.4 Biological



2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

- Einfuhrfähigkeiten sind unter der entsprechenden Produktart in diesem Abschnitt zu erfassen; Einfuhrfähigkeiten von nur teilweise hergestellten Produkten sind ebenfalls in diesem Abschnitt zu spezifizieren;

- erlaubte Einfuhrfähigkeiten umfassen Lagerung und Vertrieb soweit nicht anders angegeben.

2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel

2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität

2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

2.1.3 Chemisch/Physikalisch

2.1.4 Biologisch

2.2 Chargenfreigabe eingeführter Arzneimittel

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.1.2 im Endbehälter sterilisiert

2.2.2 Nichtsterile Produkte

2.2.4 Andere Produkte [jede andere relevante Einfuhrfähigkeit, die nicht oben erwähnt ist, z.B. Einfuhr von radioaktiven Arzneimitteln, medizinischen Gasen, pflanzlichen oder homöopathischen Produkten usw.]

2.2.4.6 Andere

Die Erlaubnis umfasst auch Wirkstoffe, die auf gentechnischem und/oder biotechnologischem Wege hergestellt werden.

Einschränkungen oder klarstellende Anmerkungen betreffend den Umfang des Zertifikats:

Anmerkungen: zu 1.1 und 1.2

Erfasst ist auch die Chargenfreigabe von im Lohnauftrag gefertigten Produkten.

zu 1.1.1.2

Die Erlaubnis umfasst auch die Herstellung von hormonartigen Produkten.

zu 1.2.1.13

Die Erlaubnis umfasst auch die Herstellung von Tabletten in Form von oralen osmotischen Systemen (OROS) und von Prednisonhaltigen Tabletten (Bulk).

zu 1.4.1.3

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

- any importation activity in relation to imported product should be entered under the relevant product categories in this section; importation activities relating to partially manufactured product should also be included in this section;

- importation activities include storage and distribution unless informed to the contrary

2.1 Quality control testing of imported medicinal products

2.1.1 Microbiological: sterility

2.1.2 Microbiological: non-sterility

2.1.3 Chemical/Physical

2.1.4 Biological

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.1 Sterile Products

2.2.1.1 Aseptically prepared

2.2.1.2 Terminally sterilised

2.2.2 Non-sterile products

2.2.4 Other products [any other relevant importation activity that is not covered above e.g. importation of radiopharmaceuticals, medicinal gases, herbal or homeopathic products, etc.]

2.2.4.6 Other

The manufacturing authorisation includes also active pharmaceutical ingredients which are produced by genetic and/or biotechnologic engineering.

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

Comments: Regarding 1.1 and 1.2

Included is the batch release of products made by contract manufacturing.

Regarding 1.1.1.2

The manufacturing authorisation does also include the manufacturing of Products containing hormones.

Regarding 1.2.1.13

The manufacturing authorisation does also include the manufacturing of oral osmotic systems (OROS) and tablets which contain Prednison (Bulk).

Regarding 1.4.1.3



Unterschrift: Astrid Meiser

Erlaubt sind die Mikronisierung, Verpackung, Kennzeichnung und Freigabe von Heparinoid und Kallidinogenase.

The manufacturing authorisation does include micronisation, packaging, labelling and batch release of Heparinoid and Kallidinogenase.

Erlaubt sind die Verpackung, Kennzeichnung und Freigabe von Acarbose.

The manufacturing authorisation does include packaging, labelling and batch release of Acarbose.

Zu 2.2.1.1

Die Erlaubnis umfasst auch gentechnisch und/oder biotechnologisch hergestellte Lyophilisate.

To 2.2.1.1

The manufacturing authorisation includes also genetically and/or biotechnologically manufactured lyophilisates.

20. Mai 2015

Im Auftrag

Meiser



20. Mai 2015

On behalf

Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority

Astrid Meiser
Bezirksregierung Köln
Dezernat 24: Pharmazeutische Angelegenheiten
Zeughausstr. 2-10
50667 Köln
Deutschland

Astrid Meiser
Bezirksregierung Köln
Dezernat 24: Pharmazeutische Angelegenheiten
Zeughausstr. 2-10
50667 Köln
Deutschland

Tel.: +49(0)221 1472128
Fax: +49(0)221 1473424

Tel.: +49(0)221 1472128
Fax: +49(0)221 1473424

Die Übereinstimmung dieser Abbildung mit dem
Original, ausgestellt von Fr. R. Ph. R. Maier
wird hiermit bescheinigt. 29. Mai 2015
Köln.

Bezirksregierung Köln

Im Auftrag





Traducción Certificada

<El documento siguiente ha sido otorgado en dos idiomas, alemán e inglés.>

Jefatura del Distrito de Colonia
<escudo de armas>

Núm. de certificado:
DE_NW_04_GMP_2014_0017

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

Parte 1

Otorgado después de realizar una inspección de acuerdo con
Art. 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE.

La autoridad competente de Alemania confirma que:
el fabricante

Bayer Pharma AG

dirección del sitio de fabricación:

**Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania**

ha sido inspeccionado en el marco del Programa Nacional de Control de Medicamentos
con respecto a la licencia de fabricación núm. DE_NW_04_MIA_2015_0027, de acuerdo
con

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 **22 de
enero de 2015**, se considera que el sitio de fabricación arriba indicado del fabricante
cumple las normas de Buenas Prácticas de Fabricación incluidas en

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

la Directiva 2003/94/CE.

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento de efectuar la
inspección arriba citada.

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

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.

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

Parte 2

- Productos medicinales para uso humano

1 ACTIVIDADES DE FABRICACIÓN

- Las actividades de fabricación permitidas comprenden la fabricación total o parcial (incluyendo varios procesos como el llenado, acondicionamiento o etiquetado), liberación y certificación de lotes, almacenamiento y distribución de las formas farmacéuticas mencionadas, a no ser que se haya indicado otra cosa.
- El control de calidad y/o liberación y/o certificación de lotes sin pasos de fabricación deberán especificarse bajo los párrafos correspondientes.
- Cuando la compañía se dedica a la fabricación de productos sujetos a requisitos especiales como, por ejemplo, radiofármacos o productos que contienen penicilinas, sulfonamidas, citoestáticos, cefalosporinas, sustancias con actividad hormonal u otros principios activos potencialmente peligrosos, esto deberá indicarse bajo el tipo de producto y forma farmacéutica correspondientes (aplicable a todos los componentes de la parte 1, con excepción de 1.5.2 y 1.6).

1.1 Productos estériles

1.1.1 Fabricados en condiciones asépticas

- 1.1.1.1 Formas farmacéuticas líquidas de gran volumen
- 1.1.1.2 Liofilizados
- 1.1.1.4 Formas farmacéuticas líquidas de volumen pequeño

1.1.2 Esterilizados en envase terminal

- 1.1.2.1 Formas farmacéuticas líquidas de gran volumen
- 1.1.2.3 Formas farmacéuticas líquidas de volumen pequeño

1.2 Productos no estériles

1.2.1 Productos no estériles

- 1.2.1.1 Cápsulas duras
- 1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas
- 1.2.1.13 Comprimidos

1.4 Otros productos o actividades de producción

[cualquier otra actividad de fabricación/tipo de producto relevante que no haya sido indicado arriba, por ejemplo la esterilización de principios activos, fabricación de materias primas biológicas (si esto procede de acuerdo con las leyes nacionales), productos de origen vegetal u homeopáticos, fabricación a granel o completa, etc.]

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

1.4.1 *Fabricación de:*

1.4.1.3 Materias primas biológicas

1.5 Sólo acondicionamiento

1.5.1 *Acondicionamiento primario*

1.5.1.2 Cápsulas blandas

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*

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

2. IMPORTACION DE PRODUCTOS MEDICINALES

- Las actividades de importación permitidas deben especificarse en esta sección bajo el tipo de producto correspondiente; las actividades de importación de productos parcialmente acabados también deben especificarse en esta sección.
- Las actividades de importación permitidas comprenden el almacenamiento y la distribución, a no ser que se haya indicado otra cosa.

2.1 Control de calidad de productos medicinales importados

- 2.1.1 *Métodos microbiológicos: esterilidad*
- 2.1.2 *Métodos microbiológicos: control de productos no estériles*
- 2.1.3 *Métodos químicos/físicos*
- 2.1.4 *Métodos biológicos*

2.2 Liberación de lotes de productos medicinales importados

- 2.2.1 *Productos estériles*
 - 2.2.1.1 Fabricados en condiciones asépticas
 - 2.2.1.2 Esterilizados en envase terminal
- 2.2.2 *Productos no estériles*
- 2.2.4 *Otros productos* [cualquier otra actividad de importación relevante que no haya sido indicada arriba, por ejemplo la importación de productos medicinales radiactivos, gases medicinales, productos de origen vegetal o productos homeopáticos, etc.]
 - 2.2.4.6 *Otros productos*
La licencia abarca también principios activos producidos mediante ingeniería genética y/o biotecnología.

Restricciones o notas aclaratorias relativas al alcance del presente certificado:

Notas: Ref. a 1.1 y 1.2

Comprende también la liberación de lotes de productos fabricados bajo contrato.

Ref. a 1.1.1.2

La licencia incluye también la fabricación de productos de tipo hormonal.

Ref. a 1.2.1.13

La licencia incluye también la fabricación de comprimidos en forma de sistemas osmóticos orales (OROS) y comprimidos con un contenido de prednisolona (a granel).

Ref. a 1.4.1.3

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

La licencia incluye la micronización, el acondicionamiento y etiquetado y la liberación de heparinoide y calidinogenasa.

La licencia incluye el acondicionamiento y etiquetado y la liberación de concentrado de acarbosa.

Ref. a 2.2.1.1

La licencia incluye también liofilizados fabricados mediante ingeniería genética y/o biotecnología.

20 de mayo de 2015

<sello redondo>

Por orden,

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

Nombre y firma de la persona autorizada de la autoridad competente

Astrid Meiser

Jefatura del Distrito de Colonia

Departamento 24: Asuntos farmacéuticos

Zeughausstr. 2-10

50667 Colonia

Alemania

Telf. +49(0)221 1472128

Fax +49(0)221 1473424

DE_NW_04_GMP_2014_0017 20.05.2015

Firma: Astrid Meiser

Página 6 de 6

Reverso de la página 6:

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

Por la presente, certifico que la fotocopia que antecede es copia fiel y completa del documento original que he tenido a la vista y que fue otorgado por la Sra. Meiser, funcionaria de la Jefatura del Distrito de Colonia.

Colonia, a 29 de mayo de 2015

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

Jefatura del Distrito de Colonia

Por orden,

<firma>

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

Berlín, a 19 de junio de 2015



Beate Staib, traductora jurada del alemán, inglés y español





I hereby certify that the foregoing document
(BESTÄTIGUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG
EINES HERSTELLERS MIT GMP / CERTIFICATE
OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER)
is a true copy of the certified copy presented to me.

Furthermore I hereby certify that the attached document (TRADUCCIÓN CERTIFICADA) is a true copy of the original presented to me.

Leverkusen, this November 3, 2015



(Dr. Janke)
Notary



Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift
des Notars Dr. jur. Dieter Janke in Leverkusen
sowie die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt,
dass der Notar zur Vornahme der
Amtshandlung befugt war.

Köln, den 10.11.2015
Der Präsident des Landgerichts
In Vertretung




Dr. Dumke
Vizepräsident des Landgerichts





CONSULADO DE CHILE EN BERLÍN

El Cónsul que suscribe, certifica la autenticidad de la firma de

DIETMAR DUMKE
VICEPRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE COLONIA

Actuación Nº 597 / 123
Arancel Nº 4/10
Derechos US \$ 12,00
Diferencia US \$ 1,20
Total percibido en US \$ 13,20
Derechos percibidos Euros € 12

Berlín, 01 de abril de 2016



IVÁN VÉJAR PARDO
Cónsul



Handwritten text in the bottom right corner, partially obscured, including the word 'Handwritten'.