



Zertifikat-Nr./Certificate no:
DE_NW_04_GMP_2019_0023

**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
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland**

- wurde im Rahmen der nationalen Arzneimittelüberwachung inspiziert in Verbindung mit der Herstellungserlaubnis Nr. DE_NW_04_MIA_2019_0023 gemäß
 - Art. 40 der Richtlinie 2001/83/EG umgesetzt in deutsches Recht durch:

Aufgrund der aus der letzten Inspektion vom 10. Mai 2019 gewonnenen Erkenntnisse wird für die oben genannte Betriebsstätte des Herstellers die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis festgestellt, die sich aus

- den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß
 - Richtlinie 2003/94/EG

ergeben.

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

**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
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany**

- has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. DE_NW_04_MIA_2019_0023 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 10 May 2019, it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements referred to in

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



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.



Teil 2

- Humanarzneimittel

1 HERSTELLUNGSTÄTIGKEITEN

1.1 Sterile Produkte

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

1.1.2.1 Großvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.2.3 Kleinvolumige flüssige
Darreichungsformen

1.1.3 *Chargenfreigabe*

1.2 Nichtsterile Produkte

1.2.1 *Nichtsterile Produkte*
(Herstellungstätigkeiten für folgende
Darreichungsformen)

1.2.1.1 Hartkapseln

1.2.1.8 Andere feste Arzneiformen

1.2.1.13 Tabletten

1.2.1.17 Andere nichtsterile Produkte
Kapseln zur Pulverinhalation
Mikronisation von Wirkstoffen

1.2.2 *Chargenfreigabe*

1.4 Andere Produktart oder Herstellungstätigkeit

1.4.1 *Herstellung von:*

1.4.1.3 Anderen
Biologischen Ausgangsstoffen

1.5 Abpacken

1.5.1 *Primärverpacken*

1.5.1.2 Weichkapseln

1.5.2 *Sekundärverpacken*

1.6 Qualitätskontrolle

1.6.1 *Mikrobiologisch: Sterilität*

1.6.2

Part 2

- Human Medicinal Products

1 MANUFACTURING OPERATIONS

1.1 Sterile Products

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

1.1.2.1 Large volume liquids

1.1.2.3 Small volume liquids

1.1.3 *Batch certification*

1.2 Non-sterile products

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

1.2.1.1 Capsules, hard shell

1.2.1.8 Other solid dosage forms

1.2.1.13 Tablets

1.2.1.17 Other non-sterile medicinal
product
Capsules for powder inhalation
Micronisation of active
pharmaceutical ingredients

1.2.2 *Batch certification*

1.4 Other products or manufacturing activity

1.4.1 *Manufacture of:*

1.4.1.3 Other
Biological active starting
materials

1.5 Packaging

1.5.1 *Primary Packing*

1.5.1.2 Capsules, soft shell

1.5.2 *Secondary packing*

1.6 Quality control testing

1.6.1 *Microbiological: sterility*

1.6.2 *Microbiological: non-sterility*



*Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler
Produkte*

1.6.3 Chemisch/Physikalisch

1.6.3 Chemical/Physical

1.6.4 Biologisch

1.6.4 Biological



2 EINFUHR VON ARZNEIMITTELN

2.1 Qualitätskontrolle eingeführter Arzneimittel

2.1.1 Mikrobiologisch: Sterilität

2.1.2 Mikrobiologisch: Prüfung nicht steriler Produkte

2.1.3 Chemisch/Physikalisch

2.1.4 Biologisch

2.2 Chargenfreigabe für eingeführte Arzneimittel

2.2.1 Sterile Produkte

2.2.1.1 aseptisch hergestellt

2.2.1.2 im Endbehältnis sterilisiert

2.2.2 Nichtsterile Produkte

2.2.3 Biologische Arzneimittel

2.2.3.4 Gentherapeutika

2.2.3.5 Biotechnologische Produkte

2.3 Andere Einfuhrtätigkeiten

2.3.1 Betriebsstätte der physischen Einfuhr

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 1.2.1.8

Die Erlaubnis umfasst auch die Herstellung von Pulvern und Granulaten.

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

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

Erlaubt sind die Verpackung, Kennzeichnung und Freigabe von Acarbose.

Zu 2.2.1.1

Die Erlaubnis umfasst auch gentechnisch und/oder

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

2.1 Quality control testing of imported medicinal products

2.1.1 Microbiological: sterility

2.1.2 Microbiological: non-sterility

2.1.3 Chemical/Physical

2.1.4 Biological

2.2 Batch certification of imported medicinal products

2.2.1 Sterile Products

2.2.1.1 Aseptically prepared

2.2.1.2 Terminally sterilised

2.2.2 Non-sterile products

2.2.3 Biological products

2.2.3.4 Gene therapy products

2.2.3.5 Biotechnology products

2.3 Other importation activities

2.3.1 Site of physical importation

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 1.2.1.8

The manufacturing authorisation does also include the manufacturing of powders and granules.

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

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

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

Regarding 2.2.1.1

The manufacturing authorisation includes also

biotechnologisch hergestellte Lyophilisate.

genetically and/or biotechnologically manufactured lyophilisates.

Zu 2.2.2

Die Erlaubnis umfasst auch Kapseln zur Pulverinhalation.

Regarding 2.2.2

The manufacturing authorisation includes also capsules for powder inhalation.

02. August 2019

Im Auftrag



Name und Unterschrift des Bearbeiters der zuständigen Behörde

02 August 2019

On behalf

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

Tel.: +49(0)221 1472128

Fax: +49(0)221 1473424

Astrid Meiser

Bezirksregierung Köln

Dezernat 24: Pharmazeutische Angelegenheiten

Zeughausstr. 2-10

50667 Köln

Deutschland

Tel.: +49(0)221 1472128

Fax: +49(0)221 1473424

Traducción Certificada

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

Jefatura del Distrito de Colonia

<Escudo de armas>

Núm. de certificado:

DE_NW_04_GMP_2019_0023

**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 AG <S.A.>

dirección del sitio de fabricación:

**Bayer 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_2019_0023, 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 **10 de mayo de 2019**, 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. No deberá utilizarse para confirmar el cumplimiento en el caso

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

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

1.1 Productos estériles

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

1.2.1 *Productos no estériles (actividades de fabricación de las formas farmacéuticas siguientes)*

1.2.1.1 Cápsulas duras

1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas

1.2.1.13 Comprimidos

1.2.1.17 Otros productos no estériles
Cápsulas para inhalación de polvo
Micronización de principios activos

1.2.2 *Liberación de lotes*

1.4 Otros productos o actividades de producción

1.4.1 *Fabricación de:*

1.4.1.3 Otros productos
Materias primas biológicas

1.5 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

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

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

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*
- 2.2.3 *Productos biológicos*
 - 2.2.3.4 *Agentes terapéuticos genéticos*
 - 2.2.3.5 *Productos biotecnológicos*

2.3 Otras actividades de importación

- 2.3.1 *Sitio de la importación física*

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 1.2.1.8

La licencia incluye también la fabricación de polvos y granulados.

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

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

La licencia incluye el acondicionamiento, el etiquetado y la liberación de acarbossa.

Ref. a 2.2.1.1

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

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

biotecnología.

Ref. a 2.2.2

La licencia incluye también cápsulas para inhalación de polvo.

2 de agosto de 2019

Por orden,

<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

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

<firma>

DE_NW_04_GMP_2019_0023 02.08.2019

Firma: Astrid Meiser

Página 6 de 6

Reverso de la página 6:

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

GMP_2019_0023_K.3

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 5 de agosto de 2019

Jefatura del Distrito de Colonia

Por orden,

<firma>

<sello redondo>

Jefatura del Distrito de Colonia

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

Berlín, a 14 de agosto de 2019



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 27 de agosto de 2019



A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Rösch', written over the printed name.

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 04. September 2019

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 8216/19

9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrag

(B ü n n i n g)

Vorsitzende Richterin am Landgericht