

A quien corresponda

21 de noviembre de 2019

DSM Nutritional Products AG, Suiza: Certificado de GMP

Nosotros, F. Hoffmann-La Roche Ltd., CH-4070 Basilea, Suiza, confirmamos en el presente documento que el Certificado de GMP adjunto de DSM Nutritional Products AG, Wurmisweg 576, 4303 Kaiseraugst, con su centro DSM Nutritional Products AG, Zweigniederlassung Werk Sisseln, Hauptstrasse 4, 4334 Sisseln, Suiza, es una copia del documento original.

Atentamente,

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

[p.p. Firma manuscrita]

Dr. Christoph Tausch

Gerente de calidad global de licencias externas

[p.p. Firma manuscrita]

Dra. Petra Buschmann

Gerente de calidad mundial

CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE GMP

Certificamos por el presente documento

que la compañía **DSM Nutritional Products AG, Wurmisweg 576, 4303 Kaiseraugst**, Autorización N.º 511463-102612042, junto con su centro de **DSM Nutritional Products AG, Zweigniederlassung Werk Sisseln, Hauptstrasse 4, 4334 Sisseln, Suiza**, Centro N.º 10001200, ha sido debidamente autorizado para realizar las actividades de fabricación según la tabla a continuación;

que la compañía mantiene el nivel requerido por las Buenas prácticas de fabricación (GMP) para Medicamentos de acuerdo con las regulaciones suizas vigentes. Estas regulaciones cumplen con los requisitos de las buenas prácticas de fabricación y de control de calidad del Convenio para la Inspección Farmacéutica/Esquema de Cooperación (PIC/S), así como también con los requisitos de las Buenas prácticas de fabricación establecidas en el Acuerdo de reconocimiento mutuo entre la Unión Europea/Canadá y Suiza;

que la planta de fabricación de la compañía está sujeta a inspecciones periódicas oficiales; la última inspección regular se realizó el **29.03.2019** (dd.mm.aaaa).

N.º	Operación	Alcance*
3	FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	
3.1	Fabricación del principio activo mediante síntesis química	
3.1.1	Fabricación de productos intermedios del principio activo	-
3.1.2	Fabricación del principio activo en bruto	-
3.1.3	Formación de sales/pasos de purificación: purificación, cristalización	-
3.4	Fabricación del principio activo estéril	
3.4.1	Preparado asépticamente	-
3.4.2	Terminalmente esterilizado	-
3.5	Pasos generales del proceso de acabado	
3.5.1	Pasos del proceso físico: molienda, secado, secado por pulverización	-
3.5.2	Envasado primario	-
3.5.3	Envasado secundario	-
3.5.4	Otro: Esterilización del producto (triturasiones)	-
3.6	Pruebas de control de calidad de los medicamentos	
3.6.1	Pruebas físicas/químicas	-
3.6.2	Microbiológicas: prueba (Excluyendo la prueba de esterilidad)	-
3.8	Lista de principios activos: Benserazida	-
	D-biotina	
	Bromazepam	
	Sal disódica de ceftriaxona	
	Clonazepam	
	Doxifluridina	
	Flucitosina	
	Flunitrazepam	
	Moclobemida	
	Ácido 9-cis retinoico	
	Retinol	
	Vitamina B2	
	Vitamina Ki	
	Vitamina D3	

[Logo parcial Swissmedic]

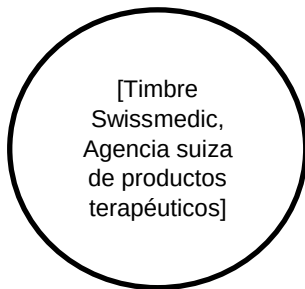
N.º	Operación	Alcance*
	Ácido fólico	
	Vitamina B12	
	Vitamina A	
	Palmitato de retinilo	
	Vitamina E	
	BetaTab	

* Alcance de la autorización:

H/V Medicamentos para uso en seres humanos y para uso veterinario, excepto medicamentos en investigación
V Medicamentos exclusivos para uso veterinario, excepto medicamentos en investigación
I Medicamentos en investigación para uso en seres humanos
- No especificado

Berna, **29.08.2019** (dd.mm.aaaa)
N.º GMP-CH-1000395

Swissmedic, Agencia suiza de
productos terapéuticos



[Firma manuscrita]
Dr. Alfred Ryf

Legalización

Yo, Dr. Felix Iselin, quien suscribe, notario público jurado en el cantón de Basilea-Stadt (Suiza), por la presente certifico que la firma de la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**, una empresa de responsabilidad limitada bajo la ley suiza, que tiene su domicilio registrado en Basilea (Suiza), firmado por el Sr. **Dr. Christoph Tausch**, ciudadano alemán, domiciliado en Laufen (Suiza), y la Sra. **Dra. Petra Buschmann**, ciudadana alemana, domiciliada en Möhlin (Suiza), ambos con derecho a firmar conjuntamente como representantes con poder suficiente, ambos identificados por comparación con otras muestras de firmas indudablemente auténticas.

B a s i l e a, este 17.º (décimoséptimo) día de noviembre de 2019 (dos mil diecinueve)

[Sello]

[Firma manuscrita]

Prot. de Leg. 2019/[569]

APOSTILLA (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País Land	Confederación Suiza, Cantón de la ciudad de Basilea Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt
Este documento público Diese öffentliche Urkunde	
2. ha sido firmado por ist unterschrieben von	Dr. iur. Felix Iselin
3. actuando en calidad de in seiner Eigenschaft als	Notario Público
4. revestido del timbre/sello de Sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des/der	Iselin Felix
Certificado/Bestätigt	
5. en/in Basilea	6. el/am 22.11.2019
7. por la durch das	Oficina de legalizaciones del Cantón de la ciudad de Basilea Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt
8. N.º/Nr. 166751	Impuesto/Taxe CHF 20,00
9. timbre/sello Stempel/Siegel	10. Firma Stephan Schefer Unterschrift
[Firma manuscrita]	

[Timbre
Legalizaciones
Cantón de la
ciudad de
Basilea]



To Whom It May Concern

12 November 2019

DSM Nutritional Products AG, Switzerland: GMP Certificate

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, CH-4070 Basel, Switzerland, confirm herewith that the attached GMP Certificate for DSM Nutritional Products AG, Wurmisweg 576, 4303 Kaiseraugst, with its site DSM Nutritional Products AG, Zweigniederlassung Werk Sisseln, Hauptstrasse 4, 4334 Sisseln, Switzerland, is a copy of the original document.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Dr. Christoph Tausch
Global Out-Licensing Quality Manager

Dr. Petra Buschmann
Global Quality Manager

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE

We certify herewith

that the company **DSM Nutritional Products AG**, Wurmisweg 576, 4303 Kaiseraugst, Authorisation No. 511463-102612042 with its site **DSM Nutritional Products AG Zweigniederlassung Werk Sisseln**, Hauptstrasse 4, 4334 Sisseln AG, Switzerland, Site No. 1001200 has been duly authorised to perform the manufacturing activities according to the table below;

that the company is keeping the required level for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products (GMP) according to the Swiss regulations in force. These regulations are in accordance with the requirements for good practices in the manufacture and quality control of the Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme (PIC/S) as well as with The Good Manufacturing Practice requirements referred to in the Agreement of Mutual Recognition between the European Union/Canada and Switzerland;

that the manufacturing plant of the company is subject to official periodic inspections; the last regular inspection was conducted on **29.03.2019** (dd.mm.yyyy).

No.	Operation	Scope*
3	MANUFACTURE OF ACTIVE SUBSTANCES	
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: purification, crystalization	-
3.4	Manufacture of sterile active substance	
3.4.1	Aseptically prepared	-
3.4.2	Terminally sterilised	-
3.5	General finishing steps	
3.5.1	Physical processing steps: grinding, drying, spray drying	-
3.5.2	Primary packaging	-
3.5.3	Secondary packaging	-
3.5.4	Other: Product stabilization (triturations)	-
3.6	Quality control testing of medicinal products	
3.6.1	Physical / Chemical testing	-
3.6.2	Microbiological: testing (excluding sterility testing)	-
3.8	List of active substances: Benserazide	-
	D-Biotin	
	Bromazepam	
	Ceftriaxone disodium salt	
	Clonazepam	
	Doxifluridine	
	Flucytosine	
	Flunitrazepam	
	Moclobemide	
	9-cis Retinoic acid	

medic

No.	Operation	Scope*
	Retinol	
	Vitamin B2	
	Vitamin Ki	
	Vitamin D3	
	Folic Acid	
	Vitamin B12	
	Vitamin A	
	Retinyl Palmitate	
	Vitamin E	
	BetaTab	

* Scope of authorisation.

- H/V Human and veterinary medicinal products, without investigational products
V Veterinary medicinal products only, without investigational products
I Human investigational medicinal products
- Not specified

Berne, 29.08.2019 (dd.mm.yyyy)
No. GMP-CH-1000395



Swissmedic, Swiss Agency for
Therapeutic Products

Dr. Alfred Ryt

Legalization

I, Dr. Felix Iselin, the undersigned, sworn notary public in the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), do hereby certify that the signature on the first page is that of **F. Hoffmann-La Roche Ltd**, a limited company under Swiss law, having its registered office in Basel (Switzerland), affixed by Mr **Dr. Christoph Tausch**, German citizen, domiciled in Laufen (Switzerland), and Ms **Dr. Petra Buschmann**, German citizen, domiciled in Möhlin (Switzerland), both with the right to sign jointly at two as officers with procuration, both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 17th (seventeenth) day of November 2019 (two thousand and nineteen)

Dr. Felix Iselin,
Notary

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country **Swiss Confederation, Canton of Basel-City**
Land **Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt**

This public document
Diese öffentliche Urkunde

2. has been signed by **Dr. iur. Felix Iselin**
ist unterschrieben von
3. acting in the capacity of **Notary Public**
in seiner Eigenschaft als
4. bears the stamp/seal of **Iselin Felix**
Sie ist versehen mit dem
Stempel/Siegel des/der

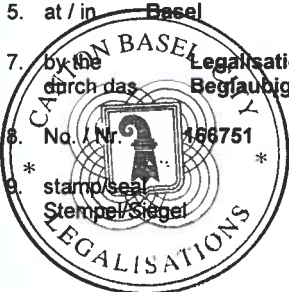
Certified / Bestätigt

5. at / in **Basel** 6. the / am **22.11.2019**

7. by the **Legalisation Office of the Canton of Basel-City**
durch das **Befähigungsbüro des Kantons Basel-Stadt**

8. No. / Nr. **166751** tax / Taxe **CHF 20.00**

9. stamp/seal **Iselin Felix** 10. Signature **Stephan Schefer**
Stempel/Siegel Unterschrift



Leg. Not. 2019/ *569*

Stephan Schefer