



To Whom It May Concern

14 November 2017

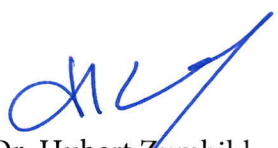
CONFIRMATION LETTER

GMP Certificate CENEXI, Fontenay-sous-Bois, France

We, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland, herewith confirm that attached GMP Certificate for CENEXI, 52, rue M. et J. Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France, was duly extracted from the European Medicines Agency (EMA) official online Eudra GMDP database of GMP certificates (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCCompliance.do>) on 14 November 2017.

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche Ltd


Dr. Hubert Zumbühl
Global Head Supply Chain &
Distribution Quality


Isa Ferreira
Head of Business Process Management &
Artworks Quality

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CERTIFICATE NUMBER: **HPF/FR/168/2017**

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 France confirms the following:

The manufacturer: **CENEXI - FONTENAY SOUS BOIS**

Site address: **52 rue Marcel et Jacques Gaucher, FONTENAY SOUS BOIS, 94120, France**

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. **M 16/379** in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation:

Art. L.5124-3 of Public Health Code

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2017-03-23**, it is considered that it complies with :

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC ³

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

Human Medicinal Products	
1 MANUFACTURING OPERATIONS	
1.1	Sterile products
	<i>1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)</i> 1.1.1.4 Small volume liquids
	<i>1.1.2 Terminally Sterilised (processing operations for the following dosage forms)</i> 1.1.2.3 Small volume liquids Special Requirements 7 Other: sulphonamides(en)
	<i>1.1.3 Batch certification</i>
1.2	Non-sterile products
	<i>1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)</i> 1.2.1.1 Capsules, hard shell 1.2.1.6 Liquids for internal use Special Requirements 7 Other: sulphonamides(en) 1.2.1.12 Suppositories 1.2.1.13 Tablets Special Requirements 7 Other: sulphonamides(en)
	<i>1.2.2 Batch certification</i>
1.3	Biological medicinal products (list of product types)
	<i>1.3.2 Batch Certification (list of product types)</i> 1.3.2.5 Biotechnology products

1.5	Packaging
	<i>1.5.1 Primary Packing</i> 1.5.1.1 Capsules, hard shell 1.5.1.2 Capsules, soft shell 1.5.1.6 Liquids for internal use Special Requirements 7 Other: sulphonamides(en) 1.5.1.12 Suppositories 1.5.1.13 Tablets Special Requirements 7 Other: sulphonamides(en)
	<i>1.5.2 Secondary packing</i>
1.6	Quality control testing
	<i>1.6.1 Microbiological: sterility</i> <i>1.6.2 Microbiological: non-sterility</i> <i>1.6.3 Chemical/Physical</i>

2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS	
2.1	Quality control testing of imported medicinal products
	<i>2.1.1 Microbiological: sterility</i> <i>2.1.2 Microbiological: non-sterility</i> <i>2.1.3 Chemical/Physical</i>
2.2	Batch certification of imported medicinal products
	<i>2.2.1 Sterile products</i> 2.2.1.1 Aseptically prepared 2.2.1.2 Terminally sterilised
	<i>2.2.2 Non-sterile products</i>
2.3	Other importation activities
	<i>2.3.1 Site of physical importation</i>
	<i>2.3.2 Importation of intermediate which undergoes further processing</i>

Clarifying remarks (for public users)

Signatory: Mrs Mélanie Cachet, head of pharmaceutical product inspection and counterfeiting fight department --- The ANSM does not issue paper copies of good manufacturing practice certificates.

2017-06-27

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

Confidential
French National Agency for Medicines and Health
Products Safety
Tel: *Confidential*
Fax: *Confidential*

Legalisation

I, Dr. Benedikt A. Suter, the undersigned, sworn notary public to 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 seat in Basel (Switzerland), affixed by **Mr Dr. Hubert Zumbühl**, French citizen, domiciled in Mulhouse (France), and **Ms Dr. Isa Ferreira**, Portuguese citizen, domiciled in Basel (Switzerland), both with the right to sign jointly, both identified by comparison with other samples of indubitably authentic signatures.

B a s e l, this 29th (twenty-ninth) day of November 2017 (two thousand and seventeen)

Dr Benedikt A. Suter

von

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. Benedikt A. Suter**
ist unterschrieben von

3. acting in the capacity of **Notary Public**
in seiner Eigenschaft als

4. bears the stamp/seal of **Suter Benedikt A.**
Sie ist versehen mit dem
Stempel/Siegel des/der

Certified / Bestätigt

5. at / in **Basel** 6. the / am **04.12.2017**

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

8. No. / Nr. **115943** tax / Taxe **CHF 20.00**

9. stamp/seal **Daniela Bischof**
Stempel/Siegel Unterschrift



Leg. Prot. 2017/3124

A quien corresponda,

14 de noviembre de 2017

CARTA DE CONFIRMACIÓN

CENEXI, Fontenay-sous-Bois, Francia. Certificado de GMP

Nosotros, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Suiza, confirmamos a través de la presente que el Certificado de GMP adjunto de CENEXI, 52, rue M. et J. Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, Francia, fue debidamente extraído de la base de datos de certificados de GMP del sitio en línea oficial de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Eudra GMDP el 14 de noviembre de 2017 (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCCompliance.do>).

Atentamente,

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

[p.p. Firma]
Dr. Hubert Zumbihl
Sede Global de Cadenas de
Abastecimiento y Calidad de
Distribución

[p.p. Firma]
Isa Ferreira
Gerente de Administración de Procesos de Negocios
y Calidad de Obras

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

Parte 1

Emitido después de una inspección de acuerdo con el Artículo 111(5) de las Directivas 2001/83/EC enmendadas

La autoridad competente en Francia confirma que el fabricante **CENEXI – FONTENAY SOUS BOIS**, con dirección 52 RUE Marcel et Jacques Gaucher, FONTENAY SOUS BOIS, 94120, Francia

Ha sido inspeccionado bajo el programa de inspección nacional en relación con su autorización de fabricación N° **M 16/379** de acuerdo con el Artículo 40 de las Directivas 2001/83/EC, incorporadas a la legislación nacional en el Artículo L.5124-3 del Código de Salud Pública.

Certifica que, de acuerdo con la información recabada durante la inspección de este fabricante, la última siendo efectuada el 23 de marzo de 2017, el fabricante cumple con:

- Requisitos y directrices para las buenas prácticas de fabricación de acuerdo con las Directivas 2003/94/EC.³

Este certificado refleja las condiciones del sitio de fabricación antes mencionado al momento de la inspección, y no necesariamente su estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de esa inspección. Sin embargo, este periodo de validez puede ser reducido o extendido utilizando principios y normativas de gestión de riesgos a través de una anotación bajo “Restricciones” o “Aclaraciones”. Este certificado es válido siempre y cuando sea presentado con todas sus páginas, y ambas partes, 1 y 2. La autenticidad de este documento puede ser verificada en EudraGMDP. Si no aparece, contacte a la autoridad emisora.

¹ El certificado aludido en el párrafo 111(5) de las Directivas 2001/83/EC y 80(5) de las Directivas 2001/82/EC también deberá ser requerido para importaciones provenientes de terceros países a un Estado Miembro.

² Orientación sobre la interpretación de esta plantilla puede ser encontrada en la base de datos de EudraGMDP, bajo el menú de ayuda.

³ Estos requerimientos cumplen con las recomendaciones de GMP de la OMS.

Parte 2

Productos Medicinales Humano

1 OPERACIONES DE FABRICACIÓN

1.1 Productos Estériles

1.1.1 Preparados Asépticamente (operaciones de procesamiento para las siguientes formas de dosificación)

1.1.1.4 Líquidos de menor volumen

1.1.2 Terminalmente esterilizados (operaciones de procesamiento para las siguientes formas de dosificación)

1.1.2.3 Líquidos de menor volumen

Requerimientos Especiales

7 Otros: Sulfonamidas (en)

1.1.3 Certificación del lote

1.2 Productos No Estériles

1.2.1 Productos No Estériles (operaciones de procesamiento para las siguientes formas de dosificación)

1.2.1.1 Cápsulas Duras

1.2.1.6 Líquidos de uso interno

Requerimientos Especiales

7 Otros: Sulfonamidas (en)

1.2.1.12 Supositorios

1.2.1.13 Comprimidos

Requerimientos Especiales

7 Otros: Sulfonamidas (en)

1.2.2 Certificación del lote

1.3 Productos Medicinales Biológicos (lista de tipos de productos)

1.3.2 Certificación del lote (lista de tipos de productos)

1.3.2.5 Productos biotecnológicos

1.5	Empaque
	1.5.1 Empaque Primario 1.5.1.1 Cápsulas Duras 1.5.1.2 Cápsulas Blandas 1.5.1.6 Líquidos de uso interno Requerimientos Especiales 7 Otros: Sulfonamidas (en) 1.5.1.12 Supositorios 1.5.1.13 Comprimidos Requerimientos Especiales 7 Otros: Sulfonamidas (en)
	1.5.2 Empaque Secundario
1.6	Evaluación de Control de Calidad
	1.6.1 Microbiológico: esterilidad 1.6.2 Microbiológico: sin esterilización 1.6.3 Químico/Físico

2 IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES	
2.1	Evaluación del Control de Calidad de Productos Medicinales Importados
	2.1.1 Microbiológico: esterilidad 2.1.2 Microbiológico: sin esterilización 2.1.3 Químico/Físico
2.2	Certificación del lote de Productos Medicinales Importados
	2.2.1 Productos Estériles 2.2.1.1 Preparados asépticamente 2.2.1.2 Terminalmente esterilizados
	2.2.2 Productos no estériles
2.3	Otras actividades de importación
	2.3.1 Punto físico de importe
	2.3.2 Importación de intermediarios, que requiere mayor procesamiento

Comentarios Aclaratorios (para usuarios públicos)

Firmante: Sra. Mélanie Cachet, gerente del departamento de inspección de productos farmacéuticos y anti falsificación. La ANSM no emite copias impresas de certificados de buenas prácticas de fabricación.

CLL2011

27-06-2017

Nombre y firma de la persona autorizada de la
Autoridad Competente en Francia

Confidencial

***Agencia Nacional Francesa para la Seguridad de Medicamentos y
Productos Sanitarios***

Tel: ***Confidencial***

Fax: ***Confidencial***

Legalización

Yo, Dr. Benedikt A. Suter, abajo firmante, notario público del Cantón de Basel-Stadt (Suiza), por la presente certifico que la firma de la primera página es la de **F. Hoffmann-La Roche Ltd.**, una empresa limitada bajo las leyes suizas, con sede registrada en Basilea (Suiza), firmado por el Sr. **Dr. Hubert Zumbühl**, ciudadano francés, domiciliado en Mulhouse (Francia), y la Sra. Dra. Isa Ferreira, ciudadana portuguesa, domiciliada en Basilea (Suiza), ambos con derecho a firmar conjuntamente como representantes con poder suficiente, ambos identificados por comparación con otras muestras de firmas indudablemente auténticas.

Basilea, 29° (vigesimonoveno) día de noviembre de 2017 (dos mil diecisiete).

APOSTILLA (Convención de la Haya, 5 de octubre de 1961)

1. País **Confederación Suiza, Cantón de la Ciudad de Basilea**
Land **Schweizerische Eidgenossenschaft, Kanton Basel-Stadt**

Prot. de Leg. 2017[3124]

El presente documento público
Dieses öffentliche Urkunde

2. Ha sido firmado por **Dr. iur. Benedikt A. Suter**
Ist unterschrieben von

3. Actuando en calidad de **Notario público**
In seiner Eigenschaft als

4. Revestido del sello/timbre de **Suter Benedikt A.**
Sie ist versehen mit dem
Stempel/Siegel des/der

Certificado/Bestätigt

5. En/in **Basilea** 6. El día/am 12.04.2017

7. Por la **Oficina de Legalización del Cantón de la Ciudad de Basilea**
Durch das **Beglaubigungsbüro des Kantons Basel-Stadt**

8. Bajo el N°/Nr. **115943** Impuestos/Taxe **CHF 20.00**

9. Sello/Timbre
Stempel/Siegel 10. Firma **Daniela Bischof**
Unterschrift

[TIMBRE]
LEGALIZACIONES
CANTÓN DE LA
CIUDAD DE
BASILEA