

ALL.1



Better Health, Brighter Future

Roma, 2 November 2017

Re: Instanyl Distribution Agreement Termination letter

Dear Sirs,

With reference to the Distribution Agreement for the product Instanyl (the: "Agreement"), signed between Takeda Pharma AS (former Nycomed Denmark ApS) Takeda Italia SpA (former Nycomed SpA) and Grunenthal Italia S.r.l. (former Prodotti Formenti S.r.l.) in October 2011

We hereby confirm that

- According to Section 13.1.1 of the Agreement "Term", the Agreement expires on December 31, 2017, without any renewal or extension period.
- According to Section 14.3.1 "Take over of the Stocks" we hereby confirm our intention to buy back at the same cost invoiced by Takeda Italia, the remaining stocks of Product with a remaining shelf life of no less than 10 months. To this purpose, we wait for your confirmation of your best estimation of residual stock at contract termination with batch number indication. This information shall be sent to Takeda Italia within 5 calendar days after the execution of this Letter, with subsequent monthly update until December 2017.
- According to art.3.3 "Destruction of Stock" Grunenthal shall destroy stocks of the Product that have not been purchased back by Takeda Italia. The costs of such destruction shall be borne by Grunenthal

As effect of the termination and according to art 14.2 "Transfer of rights", Grunenthal shall cooperate with Takeda Italia in order to take all actions reasonably necessary to allow Takeda Italia to continue commercialising the Product in the Territory without any interruption or losses deriving from the termination of the Agreement.

To this point, we hereby request Grunenthal formal approval to proceed with a last production run with Grunenthal artworks (grand total = 17.400) to be sold by Takeda guarantying the product availability during the repatriation process timeframe as described in the below table:

| Materiale | Descrizione | Oda proposed |
|-------------|--|--------------|
| 1143474 | INSTANYL 50MCG/DOS NSP 1,8ML(10DOS) ITA | 1.500 |
| 6028288 | INSTANYL 50MCG/DOS NSP 2,9ML(20DOS) ITA | 3.000 |
| 1143475 | INSTANYL 100MCG/DOS NSP 1,8ML(10DOS) ITA | 2.500 |
| 6028289 | INSTANYL 100MCG/DOS NSP 2,9ML(20DOS) ITA | 4.000 |
| 1143476 | INSTANYL 200MCG/DOS NSP 1,8ML(10DOS) ITA | 1.000 |
| 6028291 | INSTANYL 200MCG/DOS NSP 2,9ML(20DOS) ITA | 5.400 |
| Grand Total | | 17.400 |

Handwritten signature

Takeda Italia S.p.A.
 Sede legale:
 Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma
 Tel +39 06 502601
 Fax +39 06 5011709

Handwritten initials

Handwritten initials

Handwritten initials



Better Health, Brighter Future

Any Adverse Event Report or Complain received by Grunenthal and related to the batch produced for Takeda shall be promptly forwarded to Takeda Italia to allow the correct related actions according to law requirements in force at Takeda's costs.

Any request from Health Authorities received after 31 December 2017 will be forwarded to Takeda who will manage it directly at Takeda's costs. The same applies for any regulatory action as management of product labelling or implementation of (a) Risk Minimization Measure.

Takeda will succeed to Grunenthal, if accepted by the Hospitals, in all the public and private tenders effective at the date of the signature of the Letter as listed in Schedule 1.

During the interim period between the signature of the present Letter and the termination of the Agreement, should Grunenthal intend to participate public or private tenders, Grunenthal will promptly inform Takeda (in the person of its Market Access Director) of (i) any tender and (ii) the economic conditions that it is willing to offer. In such case, Grunenthal shall not make any offer in such tenders, unless it receives a prior written approval from Takeda. Upon receipt of Grunenthal's request, Takeda shall grant or deny its consent within 5 days by informing Grunenthal via written note, provided that such request (i) was timely sent by Grunenthal and (ii) properly describes all the relevant details about the tender, the economic conditions and the reasons supporting economic viability of the offer, being it understood that Takeda's approval shall not be unreasonably withheld.

In order to allow a smooth transfer of business, within 30 days after contract termination, Grunenthal shall also transfer to Takeda Italia all documents and data listed in the attached Transfer Protocol agreed in Schedule 2.

After signature of this Letter and not later than 30 October 2017, in order to best manage the Transfer activity, we invite Grunenthal technical functions to take contact with Takeda technical functions.

Tiziana Freddi – Alliance Management and Project Leader: tiziana.freddi@takeda.com

Laura Elia – Regulatory Lead : laura.elia@takeda.com

Maria Grazia Meletti: Supply Chain and Demand Planning: mariagrazia.meletti@takeda.com

Annamaria Paparella – Head of LOC Quality: annamaria.paparella@takeda.com

Sergio Sensi: Drug Safety and Medical Information Lead: sergio.sensi@takeda.com

This termination notice is without any prejudice to Takeda's right under the Agreement to file and/or exercise any pending request/claim related to Grunenthal undertakings/obligations under the Agreement within the 12 months following the Agreement expiry date, being stated that all the direct and indirect payments as per the Delivery Prices for the orders placed by Grunenthal during the term of the distribution agreement have been already paid, exception made for the invoice n. 8317237720 and the order in this termination letter mentioned, that have still to be paid by Grunenthal..

Be

CR
DS
[Handwritten signature]



Better Health, Brighter Future

We wait for the present letter signed by Grunenthal for acceptance of all the actions and undertakings described above, and we thank you for your kind cooperation in all the transfer process as well as in all the period of our business relationship.

Kind regards,

Takeda Italia S.p.A.

Roberto Cataldo S.p.A.
Presidente del Consiglio di Amministrazione
ed Amministratore Delegato
D.ese Rita Cataldo

(società soggetta all'attività di direzione e coordinamento
di Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Japan)

Takeda Pharma A/S

For Acceptance:

Grunenthal Italia S.p.A.

ALL.2



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/CHMP/774749/2017
Human Medicines Evaluation Division
EMA/H/C/000959/N/0045

Notification of a change to an aspect of the Package Leaflet not connected to the summary of product characteristics for

Medicinal product

| | |
|--|-------------|
| Invented Name: | Instanyl |
| International non-proprietary name: | fentanyl |
| Pharmaceutical form(s): | See Annex A |
| Strength(s): | See Annex A |
| Route(s) of administration: | See Annex A |
| Packaging and package size(s): | See Annex A |
| Number(s) in the Community Register of Medicinal Products: | See Annex A |

Basis for the notification

Pursuant to Article 61(3) of Directive 2001/83/EC, as amended, Takeda Pharma A/S notified the Agency on 7 November 2017 of their intention to introduce changes to an aspect of the Package Leaflet not connected to the Summary of Product Characteristics.

The procedure started on 7 November 2017.

Scope of the change

Update of the Package Leaflet with revised contact details of local representative for Italy and addition of contact details of local representative for Cyprus.

Furthermore the applicant took the opportunity to introduce minor linguistic amendments to the translations.

Notification

The Agency hereby informs the Marketing Authorisation Holder that the above-mentioned changes to the Package Leaflet of the Community Marketing Authorisation are accepted.

Lee



This notification is forwarded to the European Commission and to the Marketing Authorisation Holder. The changes to the Annexes introduced via this Art 61(3) Notification will be reflected in a Commission Decision in the framework of the next Regulatory procedure relating to the Marketing Authorisation concerned.

London, 22 November 2017

Thomas Castelnovo
Head of Evaluation Procedures A
Procedure Management Department

(authorised signatory)

This notification has been produced electronically and consequently does not bear the signature of the authorised signatory who has approved it



ALL. 3

Rep. N. 61.495

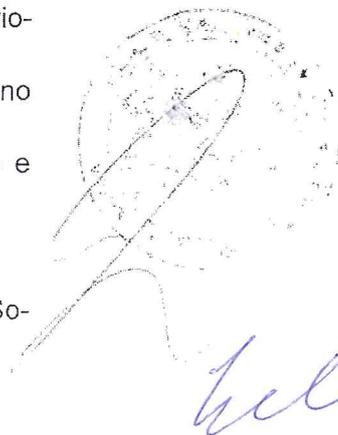
Racc. n.9.548

PROCURA SPECIALE

La sottoscritta dott.ssa Rita Cataldo, nata a Beirut il 27.10.1960 C.F.: CTLRTI60R67Z229K, nella qualità di Presidente del Consiglio di Amministrazione ed Amministratore Delegato di Takeda Italia S.p.A. con sede legale in Roma, Via Elio Vittorini, capitale sociale Euro 11.250.000,00 interamente versato, Cod. Fisc., P.IVA e numero di iscrizione nel Registro delle Imprese di Roma 00696360155, numero iscrizione REA di Roma 1356432, soggetta all'attività di direzione e coordinamento di Takeda Pharmaceutical Company Limited con sede in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, 540-8645, Giappone, (di seguito per brevità la "Società"), in virtù dei poteri conferiti dal Consiglio di Amministrazione della Società in data 21 luglio 2017, conferisce alla dott.ssa Annarita Egidi, nata a Roma, il 19 luglio 1970, C. F.: GDENRT70L59H501E domiciliata presso la sede della Società, in Via Elio Vittorini 129, Roma, in qualità di Market Access Director della Società, la presente procura speciale, specificando che il procuratore ha l'obbligo di agire in conformità alla legge, nei limiti dei poteri che gli sono stati conferiti dalla presente procura, ed ha l'obbligo di riferire ed illustrare al mandante il proprio operato e l'andamento della gestione delle attività allo stesso affidate con cadenza almeno trimestrale. In caso di esercizio della delega eccedente i poteri conferiti ovvero in violazione di quanto sopra, le attività poste in essere dallo stesso dovranno considerarsi come non autorizzate e, pertanto, in eccesso di potere e quindi nessuna responsabilità potrà essere imputata al mandante.

A) A firma singola, in conformità con le politiche e le direttive della So-

| |
|---|
| ATTO REGISTRATO PRESSO L'UFFICIO DELLE ENTRATE ROMA 6 IN DATA 27 OTT 2017 AL N° 2417 SECSAI |
|---|



A handwritten signature in blue ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem. The signature appears to be 'Rita Cataldo'.

cietà alla dott.ssa Annarita Egidi vengono conferiti i poteri di seguito indicati:

1. essere responsabile per la corretta e puntuale applicazione delle disposizioni di legge inerenti le eventuali comunicazioni obbligatorie ai soggetti pubblici relative ai rapporti intrattenuti con consulenti, professionisti dipendenti pubblici diversi dagli operatori sanitari;
2. prendere impegni per conto della Società, affidando incarichi, firmando, modificando e terminando contratti e/o ordini per l'area di sua competenza fino ad un importo massimo di € 50.000,00 per ciascun contratto/ordine. Gli incarichi, i contratti e gli ordini non devono prevedere il tacito rinnovo, né avere durata superiore ad un anno. Sono esclusi i contratti di donazione e quelli relativi a borse di studio, i contratti avente ad oggetto gli incarichi di consulenza con operatori sanitari e i contratti di appalto di servizi con società terze che prevedono l'ingaggio di operatori sanitari per conto della Società;
3. tenere e firmare la corrispondenza ordinaria della propria Direzione;
4. partecipare ad aste pubbliche, appalti concorso, licitazioni private e trattative private, ivi comprese gare per la fornitura di prodotti a Ospedali, Cliniche e altri Enti sia pubblici che privati e alle aziende ASL, nonché firmare le offerte ed ogni atto e documento richiesto per la partecipazione agli stessi e firmare, in sede di aggiudicazione, i relativi contratti ed ogni altro documento che si renda necessario, ivi compreso, specificamente, il potere di modificare il prezzo di vendita dei prodotti oggetto della gara, nonché firmare ogni altro documento conseguente l'aggiudicazione e ad essa connesso ivi comprese le fidejussioni;



L. Egidi

5. rappresentare la Società in generale nei rapporti con il Ministero della Salute e l'AIFA, ivi compreso il potere di sottoscrivere e depositare domande, istanze, richieste, comunicazioni, accordi negoziali e tutta la documentazione necessaria al fine di ottenere le registrazioni dei prodotti e le altre autorizzazioni e i benestare del Ministero della Salute e dell'AIFA necessari per le attività della Società;

6. firmare accordi di segretezza relativi ad informazioni e/o documenti connessi con le attività dell'area di sua competenza.

B) A firma congiunta con il Direttore Medico della Società investito della qualifica di "Procuratore" munito dei necessari poteri, alla dott.ssa Egidi viene inoltre, conferito il potere di:

1. con riferimento all'area di sua competenza, stipulare, modificare e terminare (risoluzione/recesso) contratti di appalto di servizio con società terze che prevedono l'ingaggio di operatori sanitari per conto della Società fino al limite massimo di € 50.000,00 per ciascun contratto. Tali contratti e gli ordini non devono prevedere il tacito rinnovo, né avere durata superiore ad un anno. Sono esclusi i contratti di donazione inclusi quelli relativi a borse di studio, i contratti avente ad oggetto gli incarichi di consulenza con operatori sanitari.

C) A firma congiunta con l'Amministratore Delegato della Società o con il Direttore Finance della Società investito della qualifica di "Procuratore" munito dei necessari poteri, alla dott.ssa Egidi viene inoltre, conferito il potere di:

1. con riferimento alla sua area di competenza, prendere impegni per conto della Società, affidando incarichi, firmando, modificando e terminando

A circular stamp with a decorative border is partially visible. Overlaid on it is a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Egidi'.

contratti e/o ordini per l'area di sua competenza per importi fino al limite massimo di € 100.000,00 per ciascun contratto. Gli incarichi, i contratti e gli ordini non devono prevedere il tacito rinnovo, né avere durata superiore ad un anno. Sono esclusi i contratti di donazione inclusi quelli relativi a borse di studio, i contratti avente ad oggetto gli incarichi di consulenza con operatori sanitari, i contratti di appalto di servizio con società terze che prevedono l'ingaggio di operatori sanitari per conto della Società.

La presente procura si intende conferita a titolo gratuito ed avrà durata a tempo indeterminato a condizione del perdurare del rapporto di lavoro dipendente con la Società.

La presente procura revoca ogni precedente procura conferita. Con promessa di rato e valido. L'originale della presente scrittura rimarrà depositato tra gli atti del Notaio autenticante.

Roma, 18 ottobre 2017

Takeda Italia S.p.A.

dott.ssa Rita Cataldo

(Presidente del Consiglio di Amministrazione e Amministratore Delegato)

F.to: Rita Cataldo

N. del Repertorio 61.495

N. della Raccolta 9.548

AUTENTICA DI FIRMA

Io sottoscritto Professore Avvocato FRANCESCO GERBO, Notaio in Roma, iscritto nel Ruolo dei Distretti Notarili Riuniti di Roma, Velletri e Civitavecchia, senza l'assistenza dei testimoni per avervi il comparente espressamente rinunciato con il mio consenso,

CERTIFICO

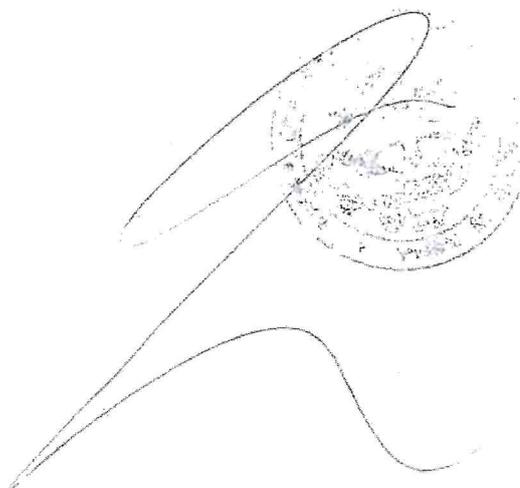


che ho dato lettura di quanto precede alla dott.ssa Rita Cataldo, nata a Beirut il 27 ottobre 1960 domiciliata ove appresso, nella qualità di Presidente del Consiglio di Amministrazione ed Amministratore Delegato di Takeda Italia S.p.A. con sede legale in Roma, Via Elio Vittorini 129, della cui identità personale, io Notaio sono certo, la quale ha firmato alla mia presenza la presente scrittura, in calce ed a margine degli altri fogli di cui essa consta, in Roma, Via Elio Vittorini n. 129.

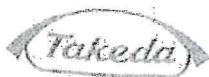
Roma, diciotto ottobre duemiladiciassette

F.to: FRANCESCO GERBO. NOTAIO - LOGO DEL SIGILLO.

COPIA (CHE CONSTA DI *Cinque* PAGINE)
CONFORME ALL'ORIGINALE SOTTOSCRITTO
A NORMA DI LEGGE DALLE PARTI.
RILASCIATA A ROMA IL GIORNO**27 OTT, 2017**.....

A large, stylized handwritten signature in black ink is written over a circular notary seal. The seal is partially obscured by the signature's loops. The signature consists of a long, sweeping horizontal stroke that curves upwards and then downwards, with several loops and flourishes.A smaller, handwritten signature in blue ink, appearing to be the name 'Lella', is located in the bottom right corner of the page.

ALL. 4



Roma, 12 dicembre 2017

A TUTTA LA SPETT.LE
CLIENTELA
Loro sedi

Oggetto: Specialità medicinale Instanyl (fentanil) spray nasale, soluzione

Con la presente, Vi informiamo che a far data dal **1 gennaio 2018**, la distribuzione e la vendita delle specialità medicinali di seguito indicate verranno effettuate su tutto il territorio italiano da Takeda Italia S.p.A., con sede legale in Roma, Via Elio Vittorini n. 129;

| AIC | ATC | Principio attivo | Nome commerciale | Confezione |
|-----------|---------|------------------|--------------------------|--|
| 039542016 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 50 mcg 10 dosi | Instanyl 50 mcg/dose spray nasale 1,8 ml, soluzione, 10 dosi (puff) |
| 039542028 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 50 mcg 20 dosi | Instanyl 50 mcg/dose spray nasale 2,9 ml, soluzione, 20 dosi (puff) |
| 039542042 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 100 mcg 10 dosi | Instanyl 100 mcg/dose spray nasale 1,8 ml, soluzione, 10 dosi (puff) |
| 039542055 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 100 mcg 20 dosi | Instanyl 100 mcg/dose spray nasale 2,9 ml, soluzione, 20 dosi (puff) |
| 039542079 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 200 mcg 10 dosi | Instanyl 200 mcg/dose spray nasale 1,8 ml, soluzione, 10 dosi (puff) |
| 039542081 | N02AB03 | Fentanil citrato | Instanyl 200 mcg 20 dosi | Instanyl 200 mcg/dose spray nasale 2,9 ml, soluzione, 20 dosi (puff) |

Vi chiediamo, pertanto, di voler cortesemente accettare che le forniture dei prodotti di cui sopra, già aggiudicate a Grünenthal Italia S.r.l., possano essere evase da Takeda Italia S.p.A. e che alla suddetta Società siano automaticamente estese le condizioni contrattuali stabilite dalle delibere relative alle aggiudicazioni di gara, restando espressamente inteso che Takeda Italia S.p.A. assumerà tutti i diritti e gli obblighi connessi al rapporto di fornitura nei Vostri confronti.

Conseguentemente dall'1.1.2018 la fatturazione dei prodotti aggiudicati verrà effettuata da Takeda Italia S.p.A.

Alla luce di quanto appena precisato, Vi preghiamo quindi di indirizzare gli inviti per le prossime gare di appalto o le richieste di offerta relative alla fornitura dei prodotti sopraindicati direttamente a:

TAKEDA ITALIA S.p.A.
Ufficio Gare
Via Elio Vittorini, 129
00144 ROMA
Telefono: +39 06 50260.1 (centralino) – diretti .271-.229-.301-.280
PEC: ufficiogaretakeda@pec.it

Lucia



Gestione Vostri ordini di acquisto

Grünenthal Italia S.r.l. sarà responsabile della ricezione dei Vostri Ordini di acquisto fino alla data del 31 dicembre 2017 ore 24:00 ma, per ragioni evidentemente operative, Grünenthal Italia S.r.l. potrà evadere solo gli ordini ricevuti entro le ore 10:00 del giorno 21 dicembre 2017.

Takeda Italia S.p.A. sarà responsabile della ricezione e dell'evasione dei Vostri Ordini di Acquisto dal 1° gennaio 2018 e gestirà interamente l'attività di ricezione Ordini di Acquisto e distribuzione dei prodotti sopra citati, avvalendosi del depositario: DHL SUPPLY CHAIN S.p.A. (Direttore Tecnico D.ssa Maria Assunta Sgrò) Viale delle Industrie, 2 20090 Settala (MI).

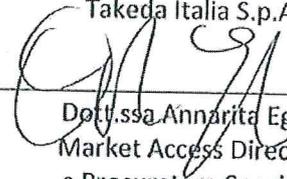
Gli ordini potranno essere inviati al seguente indirizzo mail: ordinisettala@dhl.com o tramite fax al n. Fax (1) 02-95753667 - Fax (2) 02-95753662- Cod. Dafne 04790820155 e Nome File DFS20155.txt.

Gestione contestazioni e resi merce

Dal 1° gennaio 2018 Takeda Italia S.p.A. gestirà interamente l'attività relativa alle contestazioni delle forniture evase dopo tale data. Grünenthal Italia S.r.l. rimarrà il punto di contatto in caso di contestazioni per le forniture antecedenti al 1° gennaio 2018, salvo diversamente disposto dai capitolati di gara.

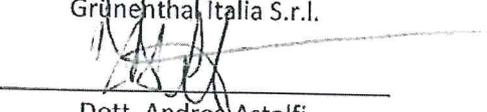
Rimaniamo a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti che potranno essere richiesti al ns. Customer Care al n. 06-502601.

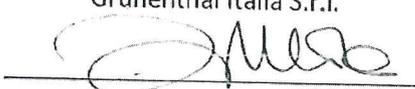
Cordiali saluti.

Takeda Italia S.p.A.

Dott.ssa Annarita Egidi
Market Access Director
e Procuratore Speciale

Takeda Italia S.p.A.

Dott. Stefano Sommella
Head of Commercial Operations
e Procuratore Speciale

Grünenthal Italia S.r.l.

Dott. Andrea Astolfi
Head of Human Resources,
Legal & Compliance –
Procuratore

Grünenthal Italia S.r.l.

Dott.ssa Isabella Nava
Head of Supply Chain
& Business Opportunities –
Procuratore

