



TLV Abteilung 2 3. MAI 2021	
365	D14

Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz,
Tennstedter Str 8/9

99947 Bad Langensalza

13.04.2021

EILT –Widerspruch zur Allgemeinverfügung über die Gestattung gemäß § 4 Abs. 3 Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV) zur Versorgung der Bevölkerung in Thüringen mit SARS-CoV-2-Impfstoff (Comirnaty® Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion) vom 01. April 2021 // Ihr Zeichen 24-2425-001

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich widerspreche der Allgemeinverfügung über die Gestattung gemäß §4 Abs. 3 Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV) zur Versorgung der Bevölkerung mit SARS-CoV-2-Impfstoff (Comirnaty® Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion) vom 1. April 2021.

Zur Begründung meiner Meldung und meines Widerspruchs:

Im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier, für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die **Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** der Arzneimittel gibt es das Arzneimittelgesetz (AMG). Es definiert folgende Begriffe:

Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, [...] die [...] einem Menschen [...] verabreicht werden können, um [...] die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen vgl. §2 (1) AMG,

Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind [...]

2. Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzenbestandteile [...] in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
3. Tierkörper, auch lebender Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand vgl. §3 AMG,

Impfstoffe sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 [(AMG)], die [...] rekombinante Nukleinsäuren enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier [...] angewendet zu werden und, [...] ausschließlich zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionskrankheiten bestimmt sind vgl. §4 (4) AMG.

Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die **nach Identität**, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, **biologischen Eigenschaften** [...] bestimmt wird vgl. §4 (15) AMG.

Es dürfen bei der Herstellung von Arzneimitteln [...] nur Stoffe [...] verwendet werden [...], **die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen vgl. §55 (8) AMG**. Diese anerkannten pharmazeutischen Regeln werden vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [...] als Sammlung im Arzneibuch bekannt gemacht, dabei ist auf den Beginn der Geltung einer Neufassung hinzuweisen. Anerkannte pharmazeutische Regeln im Europäischen Arzneibuch definieren die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen.

Bei den beiden neuartigen mRNA Impfstoffen COVID-19 Vaccine von Moderna und Comirnaty von Biontech/Pfizer handelt es sich also um Impfstoffe, wie andere Arzneimittel bestehend aus Wirkstoffen und Hilfsstoffen^{1,2}. Einer der Hilfsstoffe ist Cholesterol^{1,2}.

Als Arzneimittelbestandteil **muss Cholesterol in der vorgeschriebenen Qualität³ verwendet werden** und wird durch die anerkannten pharmazeutischen Regeln im Europäischen Arzneibuch wie folgt definiert:

10.0/2397 Cholesterol zur parenteralen Anwendung³

Cholesterolum ad usum parenteralem	C ₂₇ H ₄₆ O	M _r 386,7	CAS Nr. 57-88-5
Definition	Cholest-5-en-3β-ol, aus Wollwachs (<i>Adeps lanae</i>) gewonnen ³ [...].		

10.0/0993 Cholesterol⁴

Cholesterolum	C ₂₇ H ₄₆ O	M _r 386,7	CAS Nr. 57-88-5
Definition	Cholest-5-en-3β-ol [...]		
Beschriftung	Die Beschriftung gibt an, welches Ausgangsmaterial [...] zur Herstellung von Cholesterol verwendet wurde.		

10.0/0520 Parenteralia⁵

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind, Parenteralia werden unterschieden in: [...] Konzentrate zur Herstellung von Injektionszubereitungen⁶ [...].

Im Arzneimittel-Informationssystem des Bundes AMIc sind bei den beiden Impfstoffen folgende Inhaltsstoffe angegeben:

[...]

Cholesterol ((pflanzlichen Ursprung und halb-synthetisch)^{1,2}

[...]

Die beiden Impfstoffe werden in den Muskel injiziert, sie sind also Parenteralia. Die bei derartigen Impfstoffen (Parenteralia) anzuwendende Monografie für Cholesterol muss dann Monografie 2397 Cholesterol zur parenteralen Anwendung sein. Diese Monografie definiert Cholesterol in materieller und biologischer Hinsicht als tierisches Produkt oder anders ausgedrückt darf im Endprodukt Comirnaty und Covid-19 Vaccine Moderna nur Cholesterol tierischen Ursprungs (aus Wollfett hergestellt) enthalten sein vgl. §55 (8). Der Datenbank AMIc^{1,2} entnimmt man, dass der Ursprung des Cholesterols Pflanzen sind, die weitere physikalische

¹ Arzneimittel-Informationssystem AMIc-ÖFF/ Arzneimittel – Covid-19 Vaccine Moderna

² Arzneimittel-Informationssystem AMIc-ÖFF/ Arzneimittel – Comirnaty

³ Europäisches Arzneibuch 10.1. Cholesterolum ad usum parenteralem

⁴ Europäisches Arzneibuch 10.1. Cholesterolum

⁵ Europäisches Arzneibuch 10.1. Parenteralia

⁶ Beipackzettel Comirnaty https://www.comirnatyeducation.de/files/Comirnaty_PIL_Germany.pdf abgerufen am 08.04.2021

Beipackzettel Covid-19 Vaccine Moderna <https://www.modernacovid19global.com/eu/de/package-leaflet.pdf> abgerufen am 08.04.2021

und chemische Verfahren durchlaufen (halb-synthetisch), um allenfalls Cholesterol der Qualität nach Monografie 0993⁴ zu erhalten.

In diesem Fall wurde das Arzneibuch von den Herstellern Pfizer/Biontech und Moderna wohl nicht gründlich genug studiert – oder es zeigt einfach die Ignoranz der beiden Arzneimittelhersteller anerkannte pharmazeutische Regeln nicht beachten zu müssen und somit eine erhebliche Qualitätsminderung in Kauf genommen wird. Warum selbst die Europäische Arzneimittelagentur EMA zum Beispiel im Zulassungsbericht EPAR von Comirnaty lügt, „All excipients except the functional lipids ALC-0315 and ALC-0159 and the structural lipid DSPC **comply with Ph. Eur.**“⁷ (Übersetzung mit deepl.com⁸: Alle Hilfsstoffe mit Ausnahme der funktionellen Lipide ALC-0315 und ALC-0159 sowie des Strukturlipids DSPC **entsprechen der Ph. Eur.**) kann ich nicht verstehen – obwohl die EMA selbst im rolling review Verfahren den „Arzneimittelhersteller“ Biontech darauf hingewiesen hat Cholesterol zur parenteralen Anwendung zu verarbeiten⁹.

Hier wurden nachweislich Stoffe in den beiden Arzneimitteln verarbeitet, die **in materieller Hinsicht nicht** den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen und **nicht von bestimmter Qualität für sichere Arzneimittel** sind. Diese Impfstoffe der Firmen Biontech/Pfizer und Moderna sind durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert [...] und sind infolgedessen verboten vgl. § 8 (1) AMG. Allein schon die Ignoranz der beiden Hersteller in Bezug auf das Arzneibuch ist gewaltig, mit der Kennzeichnung der Impfstoffe nimmt man es bei Biontech und Moderna auch nicht so genau:

In den Beipackzetteln⁵ der mRNA Impfstoffe Comirnaty und Covid-19 Vaccine Moderna wird von den Herstellern Pfizer/Biontech und Moderna unter 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen neben den Wirkstoffen, den anderen Hilfsstoffen nur „Cholesterol“ angegeben.

Nach § 10 (6) Arzneimittelgesetz gilt für die Bezeichnung der Bestandteile, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [...] die zu verwendenden Bezeichnungen [bestimmt] und veröffentlicht diese in einer Datenbank¹⁰ nach § 67a [AMG]. Die Anwendung der korrekten Stoffbezeichnungen wird in einer Erläuterung¹¹ noch näher bestimmt. In dieser Datenbank findet man zwei Einträge¹² zu Cholesterol analog der Einträge im Arzneibuch^{3,4}. Bei Stoffnummer 01194¹³ wird auch die Angabe zur Herkunft analog Arzneibuch gefordert. Diese Angabe fehlt offensichtlich in der Kennzeichnung⁵ (der Packungsbeilage) der beiden Impfstoffe. Unvollständige Angaben sind falsche Angaben.

Ein gefälschtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel mit falschen Angaben über 1. die Identität, [...] seiner Kennzeichnung, [...] oder seiner Zusammensetzung in Bezug auf einen oder mehrere seiner Bestandteile, einschließlich der Hilfsstoffe [...] vgl. § 4 (40) AMG.

Es ist verboten gefälschte Arzneimittel [...] in den Verkehr zu bringen [...] vgl. § 8 (3) AMG. Schlussfolgernd ist es auch verboten, gefälschte Arzneimittel an den Bürgern anzuwenden. Gefälschte Arzneimittel sind alles andere als sicher und sehr häufig von minderer Qualität, was ja schon im ersten Abschnitt bewiesen wurde und durch folgende Urteilsbegründung bestätigt wird:

„Der Umstand, dass bisher bei der Klägerin keine Meldungen über fehlende Wirksamkeit oder über Nebenwirkungen vorliegen [was für diesen Fall eher nicht zutrifft], ändert nichts daran, dass das Arzneimittel die Anforderungen an die Qualität nicht erfüllt. Die Qualität eines Arzneimittels wird nicht erst dadurch in Frage

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf Seite 23 abgerufen am 06.04.2021

⁸ <https://www.deepl.com/translator#en/de/All%20excipients%20except%20the%20functional%20lipids%20ALC-0315%20and%20ALC-0159%20and%20the%20structural%20lipid%20DSPC%20comply%20with%20Ph.%20Eur> abgerufen am 06.04.2021

⁹ EMA/CHMP/641856/2020EMA/CHMP/641856/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Quality rolling review CHMP overview and list of questions COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech. Seite 67

¹⁰ Arzneimittel-Informationssystem AMIce-ÖFF/ Stoffbezeichnungen – Suche

¹¹ Arzneimittel-Informationssystem AMIce-ÖFF/ Stoffbezeichnungen – Erläuterungen

¹² Arzneimittel-Informationssystem AMIce-ÖFF/ Stoffbezeichnungen – Suche – Cholesterolum ad usum parenteralem

¹³ Arzneimittel-Informationssystem AMIce-ÖFF/ Stoffbezeichnungen – Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))

gestellt, dass Mängel bei Wirksamkeit und Verträglichkeit tatsächlich auftreten. Vielmehr ist eine angemessene Qualität schon dann nicht mehr gegeben, wenn die festgelegten Qualitätsstandards (Spezifikationen) nicht erfüllt werden [...].¹⁴

Dass unsere Regierung mit all ihren Experten, besonders den Herrschaften der Leopoldina Wissenschaftsakademie minderwertige und verbotene Arzneimittel „gratis“ verteilt, kann ich ebenfalls nicht verstehen. Hätten folgende Personen einmal mehr hingesehen, wäre es sicherlich aufgefallen, dass seitens der EMA (European Medicines Agency) nicht korrekt gearbeitet wurde:

Prof. Dr. Helga Rübsamen-Schaeff über die Entwicklung von Impfstoffen
Biochemikerin

„Es geht zunächst um Sicherheit und Verträglichkeit.“¹⁵

Prof. Dr. Stefan H. E. Kaufmann über die GAVI und die gerechte Verteilung von Impfstoffen

„Es muss gewährleistet sein, dass das Preisniveau stimmt.“¹⁵

Prof. Dr. Alena Buyx zur Diskussion um eine Impfpflicht gegen COVID-19

Ärztin und Medizinethikerin

„Wir haben eine Pflicht aus ethischen Gründen klar ausgeschlossen.“

„Es kann Gründe geben für eine berufsspezifische Impfpflicht.“¹⁵

Besonders ins Auge gefallen ist mir die Aussage von Herrn Prof. Dr. Stefan H.E. Kaufmann, das Preisniveau müsse stimmen. Hierzu ergaben meine Recherchen, dass Cholesterol zur parenteralen Anwendung (Ph.Eur.) knapp 3.000 € pro kg und dieses pflanzliche halbsynthetische Cholesterol 139.800 € pro kg kostet¹⁶ und allenfalls in pharmazeutischen Zubereitungen, **die nicht parenteral verabreicht werden**, verwendet werden darf. Oder auch Frau Prof. Dr. Helga Rübsamen-Schaeff Aussage, es ginge zunächst um die Sicherheit, klingt wie blanker Hohn, da die Sicherheit eines Arzneimittels unter anderem durch seine Qualität gewährleistet wird.

Diese Impfstoffe von unzureichender Qualität sind nicht sicher und stellen eine erhebliche Gefahr für die Menschen in unserem Bundesland und den anderen Bundesländern dar.

Ich rege an zusätzlich noch die örtliche Staatsanwaltschaft einzuschalten.

Zum Schluss möchte ich an die Arzneimittelzwischenfälle mit Tryptophan¹⁷ in den 80er/90er Jahren erinnern: Thryptophan wurde nicht „gratis“ Menschen verabreicht und schon alleine eine Umstellung des Herstellungsverfahrens von Tryptophan führte zu einer erheblichen Zahl von Opfern.

„Die Menschen glauben viel leichter eine Lüge, die sie schon hundertmal gehört haben, als eine Wahrheit, die ihnen völlig neu ist.“ Alfred Polgar

Mit freundlichen Grüßen



¹⁴ <https://ra.de/urteil/vg-koeln/7-k-597015-2018-11-27> abgerufen am 06.04.2021

¹⁵ <https://www.leopoldina.org/themen/impfungen/impfstoffentwicklung-und-impfempfehlung/>

¹⁶ Preisauskunft Sigma Aldrich

¹⁷ Arznei-telegramm

Allgemeine Angaben

BfArM: AMIce-ÖFF/ Arzneimittel © BfArM

Eingangsnummer	7003303
Arzneimittelbezeichnung	COVID-19 Vaccine Moderna Injektionsdispersion
Anzahl der Wirkstoffe im AM	1
Berechnete Stärke	200 µg/ml
Darreichungsform	Injektionsdispersion
Zielgruppe (Domain)	Mensch
Status der Version	CURRENT
Hauptversionsnummer	1.0.4

Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete	Dieses Arzneimittel wird bei Personen ab 18 Jahren zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 verursacht durch SARS-CoV-2 angewendet. Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. (Stand: 06.01.2021)
-------------------	--

Indikation/ATC

Indikation/ATC-Code	XXXXXXX
Indikation/ATC-Bedeutung	XXXXXXX: Noch nicht zugewiesen (pending)
Indikation/ATC-Hierarchie	XXXXXXX: Noch nicht zugewiesen (pending)

Administrative Daten**Verkehrsfähigkeit, Zuständigkeit**

Verkehrsfähigkeit	Ja
Zuständigkeit	PEI

Zulassungsinformationen

Zulassungsnummer/ Registrierungsnummer	EU/1/20/1507/001
Datum der Zulassung/Registrierung (Wirksamkeitsdatum)	06.01.2021
Verfahrenstyp	CP - europäisches zentralisiertes Verfahren
Antragsart	Zentrales Verfahren gem. VO(EG) 726/2004
Arzneimitteltyp	Impfstoffe; Immunologisches Arzneimittel; Biologische Arzneimittel
Stoffform	zugelassen
Datum der Verlängerung	-

PEI-Chargenprüfung

Der Chargenprüfungspflicht unterstellt?	ja - durch Zulassungsbescheid
Chargenprüfungspflicht seit	06.01.2021

Bescheide**Zulassung**

Bescheidart	Bescheid- datum	Dauer der Gültigkeit	Datum der Postzustell- urkunde	Bundes- anzeiger- datum	Bundes- anzeiger- nummer
Zulassung	06.01.2021	1 Jahre	06.01.2021	-	-

Begründung zur letzten Bescheidart

Zulassung mit spezifischen Auflagen gem. Art. 14 Abs. 7 der VO (EG) Nr. 726/2004 „Bedingte Zulassung“ - Gültigkeit: 1 Jahr

Letzte Änderungsanzeige

Wirksamkeitsdatum der letzten Änderungsanzeige	-
---	---

EU-Informationen

EU-Verfahrensnummer		EMA/H/C/5791		
EU-Staat	EU-Funktion	EU-Arzneimittelbezeichnung	EU-Zulassungsnummer	EU-Zulassungsdatum
Österreich	Co-Rapp	-	-	-
Deutschland	Rapp	-	-	-

Pharmazeutische Unternehmer

Zulassungsinhaber

PU-Nummer	1007514
Name	MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Straße Hausnummer	C/ Monte Esquinza 30 - Bajo Izquierda -
PLZ Ort	2810 MADRID
Land	Spanien

Hersteller Endfreigabe

PU-Nummer	8184703
Name	Rovi Pharma Industrial Services, S.A. (BS 1)
Straße Hausnummer	Paseo de Europa 50
PLZ Ort	28703 SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES, MADRID
Land	Spanien

Zusammensetzung

Anzahl der Teile (Pharmazeutische Produkte, PPT)	1
--	---

Teil 1 - Injektionsdispersion

Laufende Nummer des PPT	1
Reihenfolge des PPT	1
Name	-
Teil-Darreichungsform	Injektionsdispersion
Anwendungsart	intramuskuläre Anwendung
Mengenangabe Bezugsmenge	0,5 ml
Anzahl arzneilich wirksamer Bestandteile	1

Wirkstoffe

ASK-Nr.	Stoffname	Potenz	Stoffmenge	Stoffmenge maximal	Maßeinheit	Ort	Bemerkung	Nr.
50033	COVID-19 mRNA Impfstoff (Nucleosid modifiziert)	-	100	-	Mikrogramm	-	-	1

Andere Bestandteile

ASK-Nr.	Stoffname	Potenz	Stoffmenge	Stoffmenge maximal	Maßeinheit	Ort	Bemerkung	Nr.
50034	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methylpolyoxyethylenglykol 2000	-	-	-	-	-	-	2
50035	Heptadecan-9-yl-8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl)amino)octanoat	-	-	-	-	-	-	3
1194	Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))	-	-	-	-	-	pflanzlichen Ursprungs und halb synthetisch	4
28659	Colfoscerilstearat	-	-	-	-	-	-	5
1727	Trometamol	-	-	-	-	-	-	6
18982	Trometamolhydrochlorid	-	-	-	-	-	-	7
122	Essigsäure 99%	-	-	-	-	-	-	8
1615	Natriumacetat-Trihydrat	-	-	-	-	-	-	9

290	Sucrose	-	-	-	-	-	-	10
343	Wasser für Injektionszwecke	-	-	-	-	-	-	11

Packungsgrößen-Gruppe/Verkaufsabgrenzung

Packungsgrößen

Packungsgröße Innere Behältnisse		Verkaufsabgrenzung	Dauer der Haltbarkeit der Packung	Art der Bedingung der Haltbarkeit / Lagerungsbedingungen
Originalpackung 50 ml	10 x 5 Milliliter Mehrdosendurchstechflasche	verschreibungspflichtig verschreibungspflichtig gemäß § 48(1),(2)2 AMG	7 Monat(e)	Originalverschlossene Packung Lagerung: In Originalverpackung aufbewahren

Allgemeine Angaben

Eingangsnummer	7002585
Arzneimittelbezeichnung	Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Anzahl der Wirkstoffe im AM	1
Berechnete Stärke	500 µg/ml
Darreichungsform	Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Zielgruppe (Domain)	Mensch
Status der Version	CURRENT
Hauptversionsnummer	2.0.0

Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete	Dieses Arzneimittel wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 16 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus angewendet. Die Anwendung des Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen. (Stand: 21.12.2020)
-------------------	--

Indikation/ATC

Indikation/ATC-Code	XXXXXXX
Indikation/ATC-Bedeutung	XXXXXXX: Noch nicht zugewiesen (pending)
Indikation/ATC-Hierarchie	XXXXXXX: Noch nicht zugewiesen (pending)

Administrative Daten**Verkehrsfähigkeit, Zuständigkeit**

Verkehrsfähigkeit	Ja
Zuständigkeit	PEI

Zulassungsinformationen

Zulassungsnummer/ Registrierungsnummer	EU/1/20/1528/001
Datum der Zulassung/Registrierung (Wirksamkeitsdatum)	21.12.2020
Verfahrenstyp	CP - europäisches zentralisiertes Verfahren
Antragsart	Zentrales Verfahren gem. VO(EG) 726/2004
Arzneimitteltyp	Immunologisches Arzneimittel; Impfstoffe; Biologische Arzneimittel
Status	zugelassen
Datum der Verlängerung	-

PEI-Chargenprüfung

Der Chargenprüfungspflicht unterstellt?	ja - durch Zulassungsbescheid
Chargenprüfungspflicht seit	21.12.2020

Bescheide**Zulassung**

Bescheidart	Bescheid- datum	Dauer der Gültigkeit	Datum der Postzustell- urkunde	Bundes- anzeiger- datum	Bundes- anzeiger- nummer
Zulassung	21.12.2020	1 Jahre	21.12.2020	-	-

Begründung zur letzten Bescheidart

Zulassung mit spezifischen Auflagen gem. Art. 14 Abs. 7 der VO (EG) Nr. 726/2004 „Bedingte Zulassung“ - Gültigkeit: 1 Jahr

Letzte Änderungsanzeige

Wirksamkeitsdatum der letzten Änderungsanzeige	08.01.2021
---	------------

Bescheidart	Bescheiddatum	Datum der Postzustellurkunde	Bundesanzeigerdatum
-------------	---------------	------------------------------	---------------------

Zustimmung (bei Änderungen)	08.01.2021	-	-
-----------------------------	------------	---	---

EU-Informationen

EU-Verfahrensnummer	EMA/H/C/5735
---------------------	--------------

EU-Staat	EU-Funktion	EU-Arzneimittelbezeichnung	EU-Zulassungsnummer	EU-Zulassungsdatum
Frankreich	Co-Rapp	-	-	-
Schweden	Rapp	-	-	-

Pharmazeutische Unternehmer

Zulassungsinhaber

PU-Nummer	1007248
Name	BioNTech Manufacturing GmbH
Straße Hausnummer	An der Goldgrube 12
PLZ Ort	55131 Mainz
Regierungsbezirk	-
Bundesland	-

Hersteller Endfreigabe

PU-Nummer	1007658
.me	BioNTech Manufacturing GmbH (BS 1)
Straße Hausnummer	Kupferbergterrasse 17-19
PLZ Ort	55116 Mainz
Regierungsbezirk	-
Bundesland	-

PU-Nummer	3181580
Name	Pfizer Manufacturing Belgium NV
Straße Hausnummer	Rijksweg 12
PLZ Ort	2870 PUURS
Land	Belgien

Örtlicher Vertreter

PU-Nummer	1007248
Name	BioNTech Manufacturing GmbH
Straße Hausnummer	An der Goldgrube 12
PLZ Ort	55131 Mainz
Regierungsbezirk	-
Bundesland	-

Zusammensetzung

Anzahl der Teile (Pharmazeutische Produkte, PPT)	1
--	---

Teil 1 - Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion

Laufende Nummer des PPT	1
Reihenfolge des PPT	1
Name	-
Teil-Darreichungsform	Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Anwendungsart	intramuskuläre Anwendung
Mengenangabe Bezugsmenge	0,45 ml
Anzahl arzneilich wirksamer Bestandteile	1

Wirkstoffe

ASK-Nr.	Stoffname	Potenz	Stoffmenge maximal	Stoffmenge	Maßeinheit	Ort	Bemerkung	Nr.
---------	-----------	--------	--------------------	------------	------------	-----	-----------	-----

50029 COVID-19 mRNS Impfstoff (Nucleosid modifiziert)	-	0,225	-	Milligramm	-	-	1
---	---	-------	---	------------	---	---	---

Andere Bestandteile

ASK-Nr.	Stoffname	Potenz	Stoffmenge	Stoffmenge maximal	Maßeinheit	Ort	Bemerkung	Nr.
1194	Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))	-	-	-	-	-	pflanzlichen Ursprung und halb-synthetisch	2
50031	((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat)	-	-	-	-	-	-	3
50032	2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid	-	-	-	-	-	-	4
28659	Colfoscerilstearat	-	-	-	-	-	-	5
163	Kaliumchlorid	-	-	-	-	-	-	6
211	Natriumchlorid	-	-	-	-	-	-	7
12711	Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)	-	-	-	-	-	-	8
1575	Kaliumdihydrogenphosphat	-	-	-	-	-	-	9
290	Sucrose	-	-	-	-	-	-	10
343	Wasser für Injektionszwecke	-	-	-	-	-	-	11

Packungsgrößen-Gruppe/Verkaufsabgrenzung

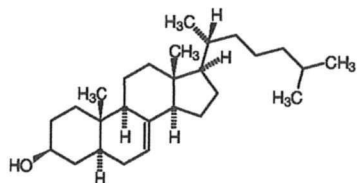
Packungsgrößen

Packungsgröße	Innere Behältnisse	Verkaufsabgrenzung	Dauer der Haltbarkeit der Packung	Art der Bedingung der Haltbarkeit / Lagerungsbedingungen
Originalpackung 87,75 ml	195 x 0,45 Milliliter Mehrdosendurchstechflasche	verschreibungspflichtig verschreibungspflichtig gemäß § 48(1),(2)2 AMG	6 Monat(e)	Originalverschlossene Packung Lagerung: In Originalverpackung aufbewahren

Wollfett oder Hühnereier) zur Herstellung von Cholesterol verwendet wurde.

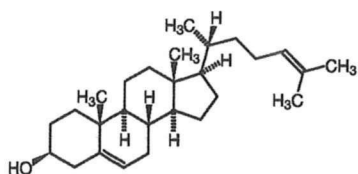
Verunreinigungen

A.



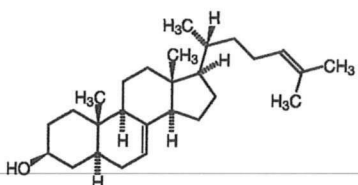
5α-Cholest-7-en-3β-ol
(Lathosterol)

B.



Cholesta-5,24-dien-3β-ol
(Desmosterol)

C.



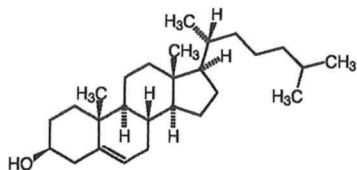
5α-Cholesta-7,24-dien-3β-ol



10.0/2397

Cholesterol zur parenteralen Anwendung

Cholesterolum ad usum parenteralem



$C_{27}H_{46}O$

M_r 386,7

CAS Nr. 57-88-5

Definition

Cholest-5-en-3β-ol, aus **Wollwachs (Adeps lanae)** gewonnen

Gehalt

– Cholesterol: 99,0 bis 101,0 Prozent (getrocknete Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aceton und in Ethanol 96 %

Die Substanz ist lichtempfindlich.

Prüfung auf Identität

A. Schmelztemperatur (2.2.14): 147 bis 150 °C

B. Die unter „Gehaltsbestimmung“ erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet.

Ergebnis: Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

C. Etwa 5 mg Substanz werden in 2 ml Dichlormethan *R* gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 1 ml Acetanhydrid *R* und 0,01 ml Schwefelsäure *R* geschüttelt. Eine Rosafärbung entwickelt sich, die schnell in Rot, anschließend in Blau und schließlich in leuchtendes Grün übergeht.

Prüfung auf Reinheit

Löslichkeit in Ethanol 96 %: In einem mit einem Stopfen verschlossenen Kolben werden 0,5 g Substanz in 50 ml Ethanol 96 % *R* bei 50 °C gelöst. Nach 2 h langem Stehenlassen muss die Lösung klar sein.

Sauer reagierende Substanzen: 1,0 g Substanz wird in 10 ml Ether *R* gelöst. Nach Zusatz von 10,0 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) wird die Mischung etwa 1 min lang geschüttelt, zum Abdampfen des Ethers vorsichtig erwärmt, anschließend zum Sieden erhitzt und 5 min lang im Sieden gehalten. Die Mischung wird abgekühlt, mit 10 ml Wasser *R* verdünnt, mit 0,1 ml Phenolphthalein-Lösung *R* versetzt und unter kräftigem Rühren mit Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) titriert, bis die Rosafärbung des Indikators gerade nicht mehr sichtbar ist. Eine Blindtitration wird durchgeführt. Die Differenz zwischen den bei den beiden Titrationen verbrauchten Volumen Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) darf höchstens 0,1 ml betragen.

Peroxidzahl (2.5.5, Methode A): höchstens 10

Andere Sterole: Gaschromatographie (2.2.28) mit Hilfe des Verfahrens „Normalisierung“

C

Monographien

Interner-Standard-Lösung: 0,100 g Pregnenolonisobutyrate CRS werden in Heptan R zu 100,0 ml gelöst.

Untersuchungslösung: 25,0 mg Substanz werden in der Interner-Standard-Lösung zu 25,0 ml gelöst.

Referenzlösung: 25,0 mg Cholesterol CRS werden in der Interner-Standard-Lösung zu 25,0 ml gelöst.

Säule

- Material: Quarzglas
- Größe: $l = 30\text{ m}$, $\varnothing = 0,25\text{ mm}$
- Stationäre Phase: Methylpolysiloxan R (Filmdicke 0,25 μm)

Trärgas: Helium zur Chromatographie R

Durchflussrate: $2\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Splitverhältnis: 1:25

Temperatur

- Säule: $275\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Probeneinlass: $285\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Detektor: $300\text{ }^{\circ}\text{C}$

Detektion: Flammenionisation

Einspritzen: 1,0 μl

Relative Retention (bezogen auf Cholesterol, t_R etwa 8,5 min)

- Pregnenolonisobutyrate: etwa 0,8

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 10,0 zwischen den Peaks von Pregnenolonisobutyrate und Cholesterol

Grenzwerte

- Summe anderer Substanzen mit einer Retentionszeit von höchstens dem 1,5fachen der Retentionszeit von Cholesterol: höchstens 0,5 Prozent
- Ohne Berücksichtigung bleiben: Verunreinigungen unter 0,05 Prozent; Peak des internen Standards

Benzoylharnstoffe: Flüssigchromatographie (2.2.29)

Untersuchungslösung: 1,0 g Substanz wird mit einem Magnetprüfer in 200 ml Heptan R gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Acetonitril R versetzt. Die Mischung wird geschüttelt und bis zur Phasentrennung stehen gelassen. Die untere Phase (Acetonitril) wird entnommen. Die Heptanphase wird mit 10 ml Acetonitril R versetzt und erneut extrahiert. Die Acetonitrilphasen werden vereinigt und auf geeignete Weise zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,5 ml Acetonitril R und 0,5 ml Wasser R versetzt. Die Mischung wird durch etwa 5 min langes Behandeln mit Ultraschall suspendiert. Anschließend wird die Suspension 5 min lang zentrifugiert und der Überstand verwendet.

Referenzlösung a: 10,0 mg Diflubenzuron R (Verunreinigung A) und 10,0 mg Triflumuron R (Verunreinigung B) werden in Acetonitril R zu 100,0 ml gelöst. 0,1 ml Lösung werden mit Acetonitril R zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung b: 0,5 ml Referenzlösung a und 0,5 ml Wasser R werden gemischt.

Referenzlösung c: 1,0 g Substanz wird mit einem Magnetprüfer in 200 ml Heptan R gelöst. Die Lösung wird

mit 0,5 ml Referenzlösung a und 9,5 ml Acetonitril R versetzt, geschüttelt und bis zur Phasentrennung stehen gelassen. Die untere Phase (Acetonitril) wird entnommen. Die Heptanphase wird mit 10 ml Acetonitril R versetzt und erneut extrahiert. Die Acetonitrilphasen werden vereinigt und auf geeignete Weise zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,5 ml Acetonitril R und 0,5 ml Wasser R versetzt. Die Mischung wird durch etwa 5 min langes Behandeln mit Ultraschall suspendiert. Anschließend wird die Suspension 5 min lang zentrifugiert und der Überstand verwendet.

Säule

- Größe: $l = 0,25\text{ m}$, $\varnothing = 3\text{ mm}$
- Stationäre Phase: desaktiviertes, nachsilanisierendes, octadecylsilyliertes Kieselgel zur Chromatographie R (5 μm)
- Temperatur: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Mobile Phase

- Mobile Phase A: Acetonitril R, Wasser zur Chromatographie R (50:50 V/V)
- Mobile Phase B: Acetonitril R

Zeit (min)	Mobile Phase A (% V/V)	Mobile Phase B (% V/V)
0–20	100	0
20–20,5	100 → 0	0 → 100
20,5–30	0	100

Um zu verhindern, dass die Basislinie wegen des Cholesterols im nachfolgenden Chromatogramm stark driftet, wird nach Elution der Komponenten ein Gradient angewendet.

Durchflussrate: $1\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$

Detektion: Spektrometer bei 254 nm

Einspritzen: 100 μl ; Untersuchungslösung, Referenzlösungen b und c

Identifizierung von Verunreinigungen: Zur Identifizierung der Peaks der Verunreinigungen A und B wird das mit der Referenzlösung b erhaltene Chromatogramm verwendet.

Retentionszeiten

- Verunreinigung A: etwa 10 min
- Verunreinigung B: etwa 18 min

Grenzwerte

- Verunreinigung A: nicht größer als das 0,5fache der Fläche des entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung c (0,05 ppm)
- Verunreinigung B: nicht größer als das 0,5fache der Fläche des entsprechenden Peaks im Chromatogramm der Referenzlösung c (0,05 ppm)

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 4 h langes Trocknen im Vakuum bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt

Mikrobielle Verunreinigung

TAMC: Akzeptanzkriterium 10^2 KBE je Gramm
(2.6.12)

Bakterien-Endotoxine (2.6.14): weniger als 0,1 I. E.

Gehaltsbestimmung

Gaschromatographie (2.2.28) wie unter „Andere Sterole“ beschrieben, mit folgender Änderung:

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Symmetriefaktor: mindestens 0,6 für den Peak von Cholesterol

Der Prozentgehalt an $C_{27}H_{46}O$ wird unter Berücksichtigung des für Cholesterol CRS angegebenen Gehalts berechnet.

Lagerung

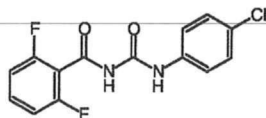
Vor Licht geschützt

Verunreinigungen

Spezifizierte Verunreinigungen:

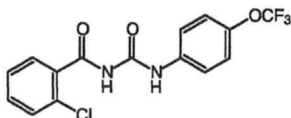
A, B

A.



1-(4-Chlorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff
(Diflubenzuron)

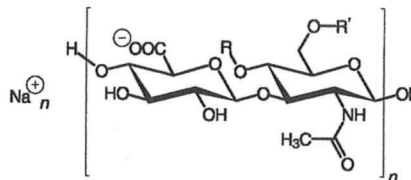
B.



1-(2-Chlorbenzoyl)-3-[(4-trifluormethoxy)phenyl]-
harnstoff
(Triflumuron)



10.0/2064

Chondroitinsulfat-Natrium**Chondroitini natrii sulfas**

$R = SO_3Na$ und $R' = H$ oder $R = H$ und $R' = SO_3Na$

$H(C_{14}H_{19}NNa_2O_{14}S)_nOH$

Definition

Natürliches Copolymer, hauptsächlich aus folgenden 2 Disacchariden bestehend:

[4]-(β-D-Glucopyranosyluronsäure)-(1→3)-[2-(acetyl-amino)-2-desoxy-β-D-galactopyranosyl-4-sulfat]-(1→] und [4]-(β-D-Glucopyranosyluronsäure)-(1→3)-[2-(acetyl-amino)-2-desoxy-β-D-galactopyranosyl-6-sulfat]-(1→], Natriumsalz

Bei vollständiger Hydrolyse werden D-Galactosamin, D-Glucuronsäure, Essigsäure und Schwefelsäure freigesetzt. Die Substanz wird aus Knorpel sowohl von Land- als auch von Meerestieren gewonnen. In Abhängigkeit von der Ausgangstierspezies enthält sie unterschiedliche Anteile an 4-Sulfat- und 6-Sulfat-Gruppen.

Gehalt: 95 bis 105 Prozent (getrocknete Substanz)

Herstellung

Die Tiere, von denen Chondroitinsulfat-Natrium gewonnen wird, müssen den lebensmittelrechtlichen Anforderungen an die Gesundheit von Tieren, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, entsprechen.

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, hygroscopisches Pulver

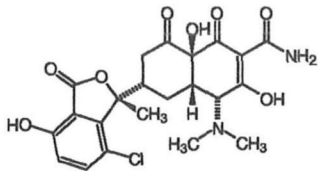
Löslichkeit: leicht löslich in Wasser, praktisch unlöslich in Aceton und in Ethanol 96 %

Prüfung auf Identität

A. IR-Spektroskopie (2.2.24)

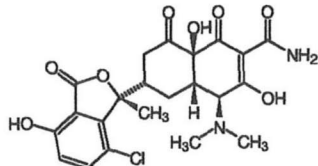
Probenvorbereitung: Presslinge aus Kaliumbromid R

F.



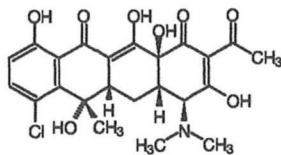
(4*R*,4*aS*,6*S*,8*aS*)-6-[(1*R*)-7-Chlor-4-hydroxy-1-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl]-4-(dimethylamino)-3,8*a*-dihydroxy-1,8-dioxo-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-2-carboxamid
(4-*epi*-Isochlortetracyclin)

G.



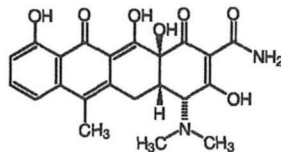
(4*S*,4*aS*,6*S*,8*aS*)-6-[(1*R*)-7-Chlor-4-hydroxy-1-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl]-4-(dimethylamino)-3,8*a*-dihydroxy-1,8-dioxo-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-2-carboxamid
(Isochlortetracyclin)

H.



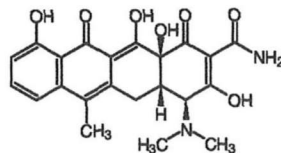
(4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-2-Acetyl-7-chlor-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-4*a*,5*a*,6,12*a*-tetrahydrotetracen-1,11(4*H*,5*H*)-dion
(2-Acetyl-2-decarboxamidochlortetracyclin)

I.



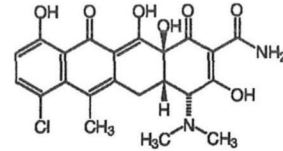
(4*R*,4*aS*,12*aS*)-4-(Dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,11,12*a*-hexahydrotetracen-2-carboxamid
(4-*epi*-Anhydrotetracyclin)

J.



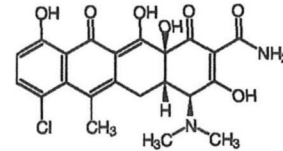
(4*S*,4*aS*,12*aS*)-4-(Dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,11,12*a*-hexahydrotetracen-2-carboxamid
(Anhydrotetracyclin)

K.



(4*R*,4*aS*,12*aS*)-7-Chlor-4-(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,11,12*a*-hexahydrotetracen-2-carboxamid
(4-*epi*-Anhydrochlortetracyclin)

L.



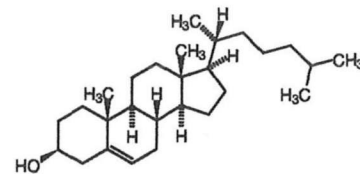
(4*S*,4*aS*,12*aS*)-7-Chlor-4-(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,11,12*a*-hexahydrotetracen-2-carboxamid
(Anhydrochlortetracyclin)



10.0/0993

Cholesterol

Cholesterolum

 $C_{27}H_{46}O$ M_r 386,7

CAS Nr. 57-88-5

Definition

Cholest-5-en-3 β -ol

Gehalt

- Cholesterol: mindestens 95,0 Prozent (getrocknete Substanz)
- Gesamtsterole: 97,0 bis 103,0 Prozent (getrocknete Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aceton und in Ethanol 96 %

C

Monographien

Lagerung

Falls erforderlich müssen nicht überzogene, wirkstoffhaltige Kaugummi vor Feuchtigkeit und Licht geschützt gelagert werden.



10.0/0520

Parenteralia

Parenteralia

Die Anforderungen dieser Monographie gelten nicht notwendigerweise für Blutprodukte, für immunologische oder für radioaktive Arzneimittel. Bei Tierarzneimitteln können je nach Tierart, für die die Zubereitung bestimmt ist, besondere Anforderungen gelten.

Definition

Parenteralia sind sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Parenteralia können den Zusatz von Hilfsstoffen erfordern, zum Beispiel um die Zubereitung blutisotonisch zu machen, den pH-Wert einzustellen, die Löslichkeit zu erhöhen, die Zersetzung der Wirkstoffe zu verhindern oder um ausreichende antimikrobielle Eigenschaften zu gewährleisten. Diese Hilfsstoffe dürfen weder die erwünschte pharmakologische Wirkung beeinträchtigen noch in der verwendeten Konzentration toxische Symptome oder eine deutliche lokale Reizung hervorrufen.

Behältnisse für Zubereitungen zur parenteralen Anwendung werden so weit wie möglich aus Materialien hergestellt, die genügend durchsichtig sind, um eine visuelle Prüfung des Inhalts zu ermöglichen, abgesehen von Behältnissen für Implantate oder in begründeten und zugelassenen Fällen.

Falls zutreffend entsprechen Behältnisse für Parenteralia den Anforderungen unter „Material zur Herstellung von Behältnissen“ (3.1 und Unterabschnitte) sowie den Anforderungen unter „Behältnisse“ (3.2 und Unterabschnitte).

Im Falle von Parenteralia, die zur dauerhaften Anwendung oder totalen parenteralen Ernährung bestimmt sind, müssen für spezifische Bestandteile oder Elemente Grenzwerte festgelegt sein, die ihre Langzeittoxizität berücksichtigen.

Parenteralia werden in Glasbehältnissen (3.2.1) oder in anderen Behältnissen wie Kunststoffbehältnissen (3.2.2, 3.2.2.1 und 3.2.9) und Fertigspritzen in Verkehr gebracht. Die Dichtheit der Behältnisse wird in geeigneter Weise sichergestellt. Die Verschlüsse müssen aus-

reichend dicht sein und ein Eindringen von Mikroorganismen und jeder anderen verunreinigenden Substanz verhindern, und sie ermöglichen üblicherweise die Entnahme eines Teils oder des gesamten Inhalts des Behältnisses ohne Entfernen des Verschlusses. Die Kunststoffe oder die Elastomere (3.2.9), die zur Herstellung des Verschlusses verwendet werden, müssen ausreichend widerstandsfähig und elastisch sein, um das Durchstechen mit einer Nadel ohne nennenswertes Ausstanzen von Teilchen zu ermöglichen. Die Verschlüsse für Mehrdosenbehältnisse müssen ausreichend elastisch sein, um einen Wiederverschluss der Durchstichstelle nach Herausziehen der Nadel zu gewährleisten.

Parenteralia werden unterschieden in:

- Injektionszubereitungen
- Infusionszubereitungen
- Konzentrate zur Herstellung von Injektionszubereitungen und Konzentrate zur Herstellung von Infusionszubereitungen
- Pulver zur Herstellung von Injektionszubereitungen und Pulver zur Herstellung von Infusionszubereitungen
- Gele zur Injektion
- Implantate.

Herstellung

Im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung wird bei Parenteralia, die Konservierungsmittel enthalten, die ausreichende Konservierung im Hinblick auf die Anforderungen der zuständigen Behörde belegt. Eine geeignete Methode zur Prüfung und Kriterien zur Beurteilung der konservierenden Eigenschaften der Zubereitung werden unter „Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung“ (5.1.3) aufgeführt.

Bei der Herstellung von Parenteralia werden Materialien und Methoden eingesetzt, die dazu bestimmt sind, Sterilität zu gewährleisten und die Kontamination mit sowie das Wachstum von Mikroorganismen zu vermeiden. Empfehlungen dazu werden unter „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ (5.1.1) angegeben.

Wasser, das für die Herstellung von Parenteralia verwendet wird, muss den Anforderungen unter „Wasser für Injektionszwecke als Bulk“ der Monographie **Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectionem)** entsprechen.

Prüfungen

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel (2.9.19): Bei Zubereitungen zur Anwendung am Menschen müssen Infusions- und Injektionszubereitungen der Prüfung entsprechen.

Bei Zubereitungen zur subkutanen und intramuskulären Injektion können höhere Grenzwerte zulässig sein.

Bei radioaktiven Arzneimitteln muss diese Prüfung nicht durchgeführt werden.

Bei Zubereitungen, deren Beschriftung angibt, dass sie in Verbindung mit einem Endfilter angewendet werden, muss diese Prüfung nicht durchgeführt werden, wenn

nachgewiesen wurde, dass durch den Filter eine Lösung erhalten wird, die der Prüfung entspricht.

Bei Zubereitungen zur Anwendung am Tier müssen Infusions- und Injektionszubereitungen in Behältnissen mit einem Nennvolumen von mehr als 100 ml, und wenn der Inhalt einer Dosis von mehr als 1,4 ml je Kilogramm Körpermasse entspricht, der Prüfung entsprechen.

Sterilität (2.6.1): Die Zubereitungen müssen der Prüfung entsprechen.

Lagerung

Im sterilen, dicht verschlossenen Behältnis mit Originalitätsverschluss

Beschriftung

Die Beschriftung gibt an,

- Name und Konzentration jedes zugesetzten antimikrobiellen Konservierungsmittels
- falls zutreffend, dass die Zubereitung unter Verwendung eines Endfilters anzuwenden ist
- falls zutreffend, dass die Zubereitung frei von Bakterien-Endotoxinen/pyrogenfrei ist.

Injektionszubereitungen

Definition

Injektionszubereitungen sind sterile Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Sie werden durch Auflösen, Emulgieren oder Suspendieren des oder der Wirkstoffe und der möglicherweise zugesetzten Hilfsstoffe in Wasser, in einer geeigneten, nicht wässrigen Flüssigkeit, die in begründeten Fällen nicht steril sein muss, oder in einer Mischung beider Flüssigkeiten hergestellt.

Lösungen zur Injektion müssen, unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein.

Emulsionen zur Injektion dürfen keine Anzeichen einer Phasentrennung zeigen. Suspensionen zur Injektion können ein Sediment zeigen, das durch Schütteln leicht dispergierbar sein muss. Die Suspension muss genügend lange stabil bleiben, um die Entnahme der genauen Dosis zu ermöglichen.

Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen: Wässrige Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen müssen, falls die Zubereitung selbst keine ausreichenden Eigenschaften hat, ein geeignetes Konservierungsmittel in angemessener Konzentration enthalten. Werden Parenteralia in Mehrdosenbehältnissen in Verkehr gebracht, sind die bei der Anwendung und ganz besonders die für die Lagerung zwischen den einzelnen Entnahmen zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen anzugeben.

Konservierungsmittel: Wässrige Zubereitungen, die unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden und die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können, können ein geeignetes Konservierungsmittel in angemessener Konzentration enthalten.

Konservierungsmittel dürfen nicht zugesetzt werden, wenn

- das Volumen der Einzeldosis 15 ml überschreitet, abgesehen von begründeten Fällen
- die Zubereitung für eine Anwendung bestimmt ist, bei der aus medizinischen Gründen der Zusatz eines Konservierungsmittels unzulässig ist, wie die intrazisternale, epidurale oder intrathekale Verabreichung oder jeder andere Weg in die Zerebrospinalflüssigkeit sowie die intra- oder retrookuläre Verabreichung.

Solche Zubereitungen müssen in Einzeldosisbehältnissen abgefüllt sein.

Herstellung

Bei der Herstellung von Injektionszubereitungen, die dispergierte Teilchen enthalten, muss sichergestellt sein, dass die Teilchengröße im Hinblick auf die beabsichtigte Anwendung geeignet und kontrolliert ist.

Zubereitungen in Einzeldosisbehältnissen: Das Volumen der Zubereitung in einem Einzeldosisbehältnis muss genügend groß sein, um die Entnahme und Verabreichung der angegebenen Dosis unter Einsatz einer üblichen Technik (2.9.17) zu gewährleisten.

Prüfungen

Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen: Suspensionen zur Injektion in Einzeldosisbehältnissen müssen der Prüfung „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (2.9.40) entsprechen oder, in begründeten und zugelassenen Fällen, der Prüfung „Gleichförmigkeit des Gehalts“, wie nachfolgend aufgeführt. Für in der Darreichungsform enthaltene pflanzliche Drogen oder Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen finden die vorstehenden Angaben dieses Absatzes keine Anwendung.

Gleichförmigkeit des Gehalts (2.9.6): Falls nicht anders vorgeschrieben oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen müssen Suspensionen zur Injektion in Einzeldosisbehältnissen mit weniger als 2 mg oder weniger als 2 Prozent Wirkstoff, bezogen auf die Gesamtmasse, der Prüfung A entsprechen. Enthält die Zubereitung mehrere Wirkstoffe, bezieht sich die Prüfung nur auf solche Wirkstoffe, die den vorstehend angeführten Bedingungen entsprechen.

Bakterien-Endotoxine/Pyrogene: Eine Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (2.6.14) oder in begründeten und zugelassenen Fällen die Prüfung auf Pyrogene (2.6.8) wird durchgeführt. Empfehlungen zu Grenzwerten für Bakterien-Endotoxine sind im Allgemeinen Text 5.1.10 angegeben.

Zubereitungen zur Anwendung am Menschen: Die Zubereitung muss einer Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (2.6.14) oder der Prüfung auf Pyrogene (2.6.8) entsprechen.

Zubereitungen zur Anwendung am Tier: Wenn die Einzeldosis 15 ml oder mehr beträgt und einer Dosis von 0,2 ml oder mehr je Kilogramm Körpermasse entspricht, muss die Zubereitung einer Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (2.6.14) oder der Prüfung auf Pyrogene (2.6.8) entsprechen.

Jede Zubereitung: Wenn die Beschriftung angibt, dass die Zubereitung frei von Bakterien-Endotoxinen oder pyrogenfrei ist, muss sie einer Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (2.6.14) beziehungsweise der Prüfung auf Pyrogene (2.6.8) entsprechen.

Infusionszubereitungen

Definition

Infusionszubereitungen sind sterile, wässrige Lösungen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen. Sie sind normalerweise blutisotonisch und im Allgemeinen dazu bestimmt, in großen Volumen verabreicht zu werden. Infusionszubereitungen dürfen keine Konservierungsmittel enthalten.

Lösungen zur Infusion müssen, unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein.

Emulsionen zur Infusion dürfen keine Anzeichen einer Phasentrennung zeigen.

Herstellung

Bei der Herstellung von Infusionszubereitungen, die dispergierte Teilchen enthalten, muss sichergestellt sein, dass die Teilchengröße im Hinblick auf die beabsichtigte Anwendung geeignet und kontrolliert ist.

Das Volumen der Zubereitung in einem Behältnis muss genügend groß sein, um die Entnahme und Verabreichung der angegebenen Dosis unter Einsatz einer üblichen Technik (2.9.17) zu gewährleisten.

Prüfungen

Bakterien-Endotoxine/Pyrogene: Infusionszubereitungen müssen einer Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (2.6.14) oder, in begründeten und zugelassenen Fällen, der Prüfung auf Pyrogene (2.6.8) entsprechen. Außer in begründeten und zugelassenen Fällen werden bei der Prüfung auf Pyrogene jedem Kaninchen 10 ml Zubereitung je Kilogramm Körpermasse injiziert.

Konzentrate zur Herstellung von Injektionszubereitungen und Konzentrate zur Herstellung von Infusionszubereitungen

Definition

Die Konzentrate sind sterile Lösungen, die nach Verdünnen zur Injektion oder Infusion bestimmt sind. Sie werden vor der Anwendung mit einer vorgeschriebenen Flüssigkeit zu einem vorgeschriebenen Volumen verdünnt. Nach Verdünnen müssen sie den Anforderungen unter „Injektionszubereitungen“ oder „Infusionszubereitungen“ entsprechen.

Prüfungen

Bakterien-Endotoxine/Pyrogene: Die Konzentrate müssen nach Verdünnen zu einem geeigneten Volumen der Prüfung, wie unter „Injektionszubereitungen“ oder „Infusionszubereitungen“ vorgeschrieben, entsprechen.

Pulver zur Herstellung von Injektionszubereitungen und Pulver zur Herstellung von Infusionszubereitungen

Definition

Die Pulver sind feste, sterile Substanzen, die sich in ihren Endbehältnissen befinden. Nach Schütteln mit dem vorgeschriebenen Volumen einer vorgeschriebenen sterilen Flüssigkeit müssen sich entweder rasch klare Lösungen, die praktisch frei von Teilchen sind, oder gleichmäßige Suspensionen bilden. Nach Lösen oder Suspendieren müssen die Zubereitungen den Anforderungen unter „Injektionszubereitungen“ oder „Infusionszubereitungen“ entsprechen.

Gefriergetrocknete Substanzen zur parenteralen Anwendung gelten als Pulver zur Herstellung von Injektionszubereitungen oder zur Herstellung von Infusionszubereitungen.

Herstellung

Die Gleichförmigkeit des Gehalts und die Gleichförmigkeit der Masse von gefriergetrockneten Zubereitungen zur parenteralen Anwendung werden durch die In-Prozess-Kontrolle der in die Behältnisse abgefüllten Menge der Lösung vor der Gefriertrocknung gewährleistet.

Prüfungen

Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen: Die Pulver müssen der Prüfung „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (2.9.40) entsprechen oder, in begründeten und zugelassenen Fällen, der Prüfung „Gleichförmigkeit des Gehalts“ und/oder der Prüfung „Gleichförmigkeit der Masse“, wie nachfolgend angeführt. Für in der Darreichungsform enthaltene pflanzliche Drogen oder Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen finden die vorstehenden Angaben dieses Absatzes keine Anwendung.

Gleichförmigkeit des Gehalts (2.9.6): Falls nicht anders vorgeschrieben oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen müssen Pulver mit weniger als 2 mg oder weniger als 2 Prozent Wirkstoff, bezogen auf die Gesamtmasse, oder wenn die Masse des Pulvers gleich oder kleiner als 40 mg ist, der Prüfung A entsprechen. Enthält ein Pulver mehrere Wirkstoffe, bezieht sich die Prüfung nur auf solche Wirkstoffe, die den vorstehend angeführten Bedingungen entsprechen.

Gleichförmigkeit der Masse (2.9.5): Die Pulver müssen der Prüfung entsprechen. Wenn die Prüfung „Gleichförmigkeit des Gehalts“ für alle Wirkstoffe vorgeschrieben ist, wird die Prüfung „Gleichförmigkeit der Masse“ nicht verlangt.

Bakterien-Endotoxine/Pyrogene: Die Pulver müssen nach Lösen oder Suspendieren in einem geeigneten Volumen Flüssigkeit der Prüfung, wie unter „Injektionszubereitungen“ oder „Infusionszubereitungen“ vorgeschrieben, entsprechen.

Beschriftung

Die Beschriftung enthält Angaben über die Herstellung der Injektionszubereitungen oder der Infusionszubereitungen.

Gele zur Injektion

Definition

Die Gele sind sterile Gele mit einer Viskosität, die geeignet ist, am Injektionsort eine verzögerte Freisetzung des oder der Wirkstoffe zu gewährleisten.

Implantate

Definition

Implantate sind feste, sterile Zubereitungen geeigneter Größe und Form zur parenteralen Implantation, die eine Freisetzung des oder der Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum gewährleisten. Implantate werden einzeln in sterilen Behältnissen in Verkehr gebracht.

Prüfungen

Eine geeignete Prüfung muss durchgeführt werden, um die erforderliche Freisetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe nachzuweisen.



10.0/1165

Pulver zum Einnehmen

Pulveres perorales

*Anforderungen an Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen oder einer Suspension zum Einnehmen werden in der Monographie **Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen (Praeparationes liquidae perorales)** angegeben. In begründeten und zugelassenen Fällen gelten die Anforderungen dieser Monographie nicht für Tierarzneimittel.*

Definition

Pulver zum Einnehmen sind Zubereitungen, die aus festen, losen, trockenen und mehr oder weniger feinen Teilchen bestehen. Die Pulver enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe mit Hilfsstoffen oder ohne Hilfsstoffe und, falls erforderlich, von der zuständigen Behörde zugelassene Farbstoffe und Geschmackskorrekturen. Pulver zum Einnehmen werden in der Regel in oder mit Wasser oder einer anderen geeigneten Flüssigkeit eingenommen. In bestimmten Fällen können sie als solche geschluckt werden. Sie werden in Form von Einzeldosis- oder Mehrdosenzubereitungen in Verkehr gebracht.

Falls zutreffend entsprechen Behältnisse für Pulver zum Einnehmen den Anforderungen unter „Material zur Herstellung von Behältnissen“ (3.1 und Unterabschnitte) sowie den Anforderungen unter „Behältnisse“ (3.2 und Unterabschnitte).

Die Substanz ist lichtempfindlich.

Prüfung auf Identität

A. Schmelztemperatur (2.2.14): 147 bis 150 °C

B. Dünnschichtchromatographie (2.2.27)

Die Lösungen sind unmittelbar vor Gebrauch herzustellen.

Untersuchungslösung: 10 mg Substanz werden in Dichlorethan *R* zu 5 ml gelöst.

Referenzlösung: 10 mg Cholesterol *CRS* werden in Dichlorethan *R* zu 5 ml gelöst.

Platte: DC-Platte mit Kieselgel *GR*

Fließmittel: Ethylacetat *R*, Toluol *R* (33:66 *V/V*)

Auftragen: 20 µl

Entwicklung: sofort, unter Lichtschutz, über eine Laufstrecke von 15 cm

Trocknen: an der Luft

Detektion: Die Platte wird 3-mal mit Antimon(III)-chlorid-Lösung *R* besprüht und innerhalb von 3 bis 4 min ausgewertet.

Ergebnis: Der Hauptfleck im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Lage, Farbe und Größe dem Hauptfleck im Chromatogramm der Referenzlösung.

C. Etwa 5 mg Substanz werden in 2 ml Dichlormethan *R* gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 1 ml Acetanhydrid *R* und 0,01 ml Schwefelsäure *R* geschüttelt. Eine Rosafärbung entwickelt sich, die schnell in Rot, anschließend in Blau und schließlich in ein leuchtendes Grün übergeht.

Prüfung auf Reinheit

Löslichkeit in Ethanol 96 %: In einem mit einem Stopfen verschlossenen Kolben werden 0,5 g Substanz in 50 ml Ethanol 96 % *R* bei 50 °C gelöst. Die Lösung wird 2 h lang stehen gelassen. Ein Niederschlag oder eine Trübung darf nicht entstehen.

Sauer reagierende Substanzen: 1,0 g Substanz wird in 10 ml Ether *R* gelöst. Nach Zusatz von 10,0 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) wird die Mischung etwa 1 min lang geschüttelt, zum Abdampfen des Ethers vorsichtig erwärmt und anschließend 5 min lang im Sieden gehalten. Die Mischung wird abgekühlt, mit 10 ml Wasser *R* verdünnt, mit 0,1 ml Phenolphthalein-Lösung *R* versetzt und unter kräftigem Rühren mit Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) titriert, bis die Rosafärbung des Indikators gerade nicht mehr sichtbar ist. Eine Blindtitration wird durchgeführt. Die Differenz zwischen den beiden verbrauchten Volumen Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) darf höchstens 0,3 ml betragen.

Trocknungsverlust (2.2.32): höchstens 0,3 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch 4 h langes Trocknen im Vakuum bei 60 °C bestimmt

Sulfatasche (2.4.14): höchstens 0,1 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt

Gehaltsbestimmung

Gaschromatographie (2.2.28)

Interner-Standard-Lösung: 0,100 g Pregnenolonisobutyrat *CRS* werden in Heptan *R* zu 100,0 ml gelöst.

Untersuchungslösung: 25,0 mg Substanz werden in der Interner-Standard-Lösung zu 25,0 ml gelöst.

Referenzlösung: 25,0 mg Cholesterol *CRS* werden in der Interner-Standard-Lösung zu 25,0 ml gelöst.

Säule

- Material: Quarzglas
- Größe: $l = 30$ m, $\varnothing = 0,25$ mm
- Stationäre Phase: Methylpolysiloxan *R* (Filmdicke 0,25 µm)

Trärgas: Helium zur Chromatographie *R*

Durchflussrate: 2 ml · min⁻¹

Splitverhältnis: 1:25

Temperatur

- Säule: 275 °C
- Probeneinlass: 285 °C
- Detektor: 300 °C

Detektion: Flammenionisation

Einspritzen: 1,0 µl

Eignungsprüfung: Referenzlösung

- Auflösung: mindestens 10,0 zwischen den Peaks von Pregnenolonisobutyrat und Cholesterol
- Symmetriefaktor: mindestens 0,6 für den Cholesterol-Peak

Der Prozentgehalt an Cholesterol wird unter Berücksichtigung des für Cholesterol *CRS* angegebenen Gehalts berechnet.

Der Prozentgehalt an Gesamtsterolen wird als Summe der Gehalte an Cholesterol und anderer Substanzen, deren Peaks eine Retentionszeit von höchstens dem 1,5fachen der Retentionszeit von Cholesterol haben, berechnet.

Der Peak des internen Standards und der Peak des Lösungsmittels werden nicht berücksichtigt.

Lagerung

Vor Licht geschützt

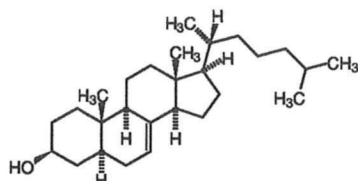
Beschriftung

Die Beschriftung gibt an, welches Ausgangsmaterial (zum Beispiel Gehirn und Rückenmark vom Rind,

Wollfett oder Hühnereier) zur Herstellung von Cholesterol verwendet wurde.

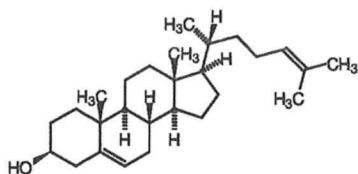
Verunreinigungen

A.



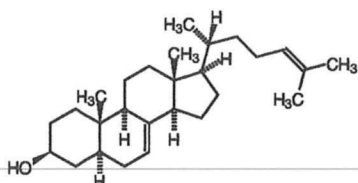
5α-Cholest-7-en-3β-ol
(Lathosterol)

B.



Cholesta-5,24-dien-3β-ol
(Desmosterol)

C.



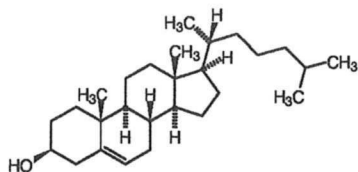
5α-Cholesta-7,24-dien-3β-ol



10.0/2397

Cholesterol zur parenteralen Anwendung

Cholesterolum ad usum parenteralem



C₂₇H₄₆O

M_r 386,7

CAS Nr. 57-88-5

Definition

Cholest-5-en-3β-ol, aus **Wollwachs** (*Adeps lanae*) gewonnen

Gehalt

– Cholesterol: 99,0 bis 101,0 Prozent (getrocknete Substanz)

Eigenschaften

Aussehen: weißes bis fast weißes, kristallines Pulver

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Wasser, wenig löslich in Aceton und in Ethanol 96 %

Die Substanz ist lichtempfindlich.

Prüfung auf Identität

A. Schmelztemperatur (2.2.14): 147 bis 150 °C

B. Die unter „Gehaltsbestimmung“ erhaltenen Chromatogramme werden ausgewertet.

Ergebnis: Der Hauptpeak im Chromatogramm der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf Retentionszeit und Größe dem Hauptpeak im Chromatogramm der Referenzlösung.

C. Etwa 5 mg Substanz werden in 2 ml Dichlormethan *R* gelöst. Die Lösung wird nach Zusatz von 1 ml Acetanhydrid *R* und 0,01 ml Schwefelsäure *R* geschüttelt. Eine Rosafärbung entwickelt sich, die schnell in Rot, anschließend in Blau und schließlich in leuchtendes Grün übergeht.

Prüfung auf Reinheit

Löslichkeit in Ethanol 96 %: In einem mit einem Stopfen verschlossenen Kolben werden 0,5 g Substanz in 50 ml Ethanol 96 % *R* bei 50 °C gelöst. Nach 2 h langem Stehenlassen muss die Lösung klar sein.

Sauer reagierende Substanzen: 1,0 g Substanz wird in 10 ml Ether *R* gelöst. Nach Zusatz von 10,0 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l⁻¹) wird die Mischung etwa 1 min lang geschüttelt, zum Abdampfen des Ethers vorsichtig erwärmt, anschließend zum Sieden erhitzt und 5 min lang im Sieden gehalten. Die Mischung wird abgekühlt, mit 10 ml Wasser *R* verdünnt, mit 0,1 ml Phenolphthalein-Lösung *R* versetzt und unter kräftigem Rühren mit Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) titriert, bis die Rosafärbung des Indikators gerade nicht mehr sichtbar ist. Eine Blindtitration wird durchgeführt. Die Differenz zwischen den bei den beiden Titrationen verbrauchten Volumen Salzsäure (0,1 mol · l⁻¹) darf höchstens 0,1 ml betragen.

Peroxidzahl (2.5.5, Methode A): höchstens 10

Andere Sterole: Gaschromatographie (2.2.28) mit Hilfe des Verfahrens „Normalisierung“

Die „Allgemeinen Vorschriften“ gelten für alle Monographien und sonstigen Texte

Ph. Eur. 10. Ausgabe, Grundwerk 2020

C

Monographien

6 Beipackzettel Covid-19 Vaccine Moderna <https://www.modernacovid19global.com/eu/de/package-leaflet.pdf> abgerufen am 02.04.2021

Beipackzettel Comirnaty https://www.comirnatyeducation.de/files/Comirnaty_PIL_Germany.pdf abgerufen am 02.04.2021

ANHANG III

PACKUNGSBEILAGE

Häufigkeit nicht bekannt

- Schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- Überempfindlichkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist COVID-19 Vaccine Moderna aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen den Impfstoff nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ oder „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Informationen zur Aufbewahrung, zur Haltbarkeit und zur Anwendung und Handhabung sind im Abschnitt am Ende der Packungsbeilage, der für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, beschrieben.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was COVID-19 Vaccine Moderna enthält

- Dies ist eine Mehrdosen-Durchstechflasche, die 10 Dosen zu je 0,5 ml enthält.
- Eine Dosis (0,5 ml) enthält 100 Mikrogramm Boten-RNA (mRNA) (in SM-102-Lipid-Nanopartikel eingebettet).
- Einzelsträngige 5'-gekappte Boten-RNA- (mRNA), die mit Hilfe einer zellfreien In-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und den Code für das virale Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 enthält.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lipid SM-102, Cholesterin, 1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin (DSPC), 1,2-Dimyristoyl-rac-Glycero-3-Methoxypolyethylen-Glycol-2000 (DMG-PEG2000), Trometamol, Trometamolhydrochlorid, Essigsäure, Natriumacetat-Trihydrat, Sucrose, Wasser zur Injektion.

Wie COVID-19 Vaccine Moderna aussieht und Inhalt der Packung

COVID-19 Vaccine Moderna ist eine weiße bis cremefarbene Dispersion in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen und Aluminiumverschluss.

Packungsgröße: 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Pharmazeutischer Unternehmer

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Spanien

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?
3. Wie wird Comirnaty angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?

Comirnaty ist ein Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19 (Coronavirus-Erkrankung-2019), das durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird.

Comirnaty ist für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren.

Der Impfstoff veranlasst das Abwehrsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers), Antikörper und Blutzellen zu produzieren, die gegen das Virus wirken und so Schutz vor COVID-19 bieten.

Da Comirnaty das Virus nicht enthält, um Immunität zu erzeugen, kann es kein COVID-19 auslösen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?

Comirnaty darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie den Impfstoff erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere allergische Reaktion oder Atemprobleme nach einer anderen Impfstoffinjektion hatten oder nachdem Sie in der Vergangenheit Comirnaty erhalten hatten
- Sie jemals nach einer Injektion in Ohnmacht gefallen sind
- Sie eine schwere Krankheit oder Infektion mit hohem Fieber haben. Sie können jedoch geimpft werden, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege wie eine Erkältung haben.

Nach dem Herausnehmen aus dem Gefrierschrank und Verdünnen sollten die Durchstechflaschen mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht mehr eingefroren werden.

Verwenden Sie diesen Impfstoff nicht, wenn Sie Partikel in der Verdünnung oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Comirnaty enthält

- Der Wirkstoff ist COVID-19-mRNA-Impfstoff. Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 6 Dosen von 0,3 ml mit jeweils 30 Mikrogramm mRNA.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
 - Colfoscerilstearat (DSPC)
 - Cholesterol
 - Kaliumchlorid
 - Kaliumdihydrogenphosphat
 - Natriumchlorid
 - Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O
 - Saccharose
 - Wasser für Injektionszwecke

Wie Comirnaty aussieht und Inhalt der Packung

Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße Dispersion (pH: 6,9 - 7,9), die in einer Mehrdosendurchstechflasche mit 6 Dosen in einer klaren 2 ml-Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Gummistopfen und einer Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium bereitgestellt wird.

Packungsgröße: 195 Durchstechflaschen

Pharmazeutischer Unternehmer

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Deutschland
Telefon: +49 6131 90840
Fax: +49 6131 9084390
info@biontech.de

Hersteller

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Deutschland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 February 2021
EMA/707383/2020 Corr.1*¹
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Comirnaty

Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000

Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.

¹ * *Correction dated 19 February 2021 to clarify ERA statement*



chloride and disodium phosphate dihydrate (buffer components), sucrose (cryoprotectant) and water for injections.

All excipients except the functional lipids ALC-0315 and ALC-0159 and the structural lipid DSPC comply with Ph. Eur. The functional lipid excipients ALC-0315 and ALC-0159, are classified as novel excipients. Both structural lipids DSPC and cholesterol are used in several already approved finished products. A justification was provided for why DSPC is not considered to be a novel excipient. DSPC is used as part of the LNP for the EU approved finished product Onpattro which is administered intravenously in a much higher dose than the intramuscular dose for this product. Additionally; DOPC, a structurally related lipid, is present in finished products approved in the EU for intramuscular administration. It was therefore concluded that the level of information provided for DSPC, is in line with the requirements for a known excipient are sufficient and appropriately justified.

The vial, stopper and seal components are compliant with the appropriate Ph. Eur. monographs for primary containers and closures.

Formulation development

The section on formulation development describes and justifies the chosen formulation and is sufficiently comprehensive.

The formulation development studies of the RNA containing lipid nanoparticles have been thoroughly described. The LNPs consists of four lipids, each has a functional or structural purpose. The formed RNA-containing LNPs are solid particles. Furthermore, the accumulated batch-data to date show consistent manufacture of lipid nanoparticles both with respect to size and polydispersity.

Lipid-related impurities have been identified in the finished product and have been characterized. An investigation has been initiated and is ongoing to assess and review potential root causes. The outcome of the investigation shall be provided (SO2).

Visual particulate matter has occasionally been observed in finished product batches. Characterization data have been presented and the control strategy has been discussed. The data demonstrates that the particles are comprised of components of the finished product formulation. A 100% visual inspection is performed during manufacturing and the automatic inspection system is updated to improve the inspection. Routine release or routine stability data indicate that the propensity of particles to form following storage is low. If particles are observed in the diluted vaccine the vial should be discarded.

Novel excipients

Two novel excipients are included in the finished product, the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. Limited information regarding the novel excipients are provided.

ALC-0315 (cationic lipid)

The ALC-0315 novel excipient is a cationic lipid containing a tertiary amine and two ester moieties, ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate).

Figure 1 ALC-0315 structure

DSPC is a non-compendial excipient sufficiently controlled by an in-house specification.

Cholesterol is sufficiently controlled according to the Ph. Eur. monograph with additional tests for residual solvents and microbial contamination.

The other excipients (sucrose, sodium chloride, potassium chloride, disodium phosphate dihydrate, potassium dihydrogen phosphate and water for injection) are controlled according to respective Ph. Eur. monograph.

The processing aids ethanol and citrate buffer are controlled according to Ph. Eur. standards and for HEPES and EDTA, reference is made to the active substance.

Product specification

The release and stability testing specifications for BNT162b2 finished product include tests for Appearance (Visual), Appearance (Visible Particulates), Subvisible Particles (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), Osmolality (Osmometry), LNP Size (Dynamic Light Scattering), LNP Polydispersity (Dynamic Light Scattering), RNA Encapsulation (Fluorescence assay), RNA content (Fluorescence assay), ALC-0315 content (HPLC-CAD), ALC-0159 content (HPLC-CAD), DSPC content (HPLC-CAD), Cholesterol content (HPLC-CAD), extractable volume (Ph. Eur.), Lipid identities (HPLC-CAD), Identity of encoded RNA sequence (RT-PCR), Potency / in Vitro Expression (Cell-based flow cytometry), RNA Integrity (Capillary Gel Electrophoresis), Bacterial Endotoxin (Ph. Eur.), Sterility (Ph. Eur.) and Container Closure Integrity (Dye incursion). For all quality attributes tested on stability except for RNA integrity, the acceptance criteria for release and stability testing throughout shelf life are the same.

The specifications document for finished product in section 3.2.P.5.1 of the dossier includes a comprehensive panel of relevant tests along with corresponding acceptance criteria.

With the exception of osmolality, volume of injections in containers, HPLC-CAD (lipid identities) and RT-PCR (identity of encoded RNA sequence), which are performed only at FP release, all other analytical procedures are conducted at release and stability studies for finished product. It is stated by the applicant that the acceptance criteria used for stability during shelf-life will be the same as the acceptance criteria used for lot release.

Several questions in relation to the acceptance criteria in the FP specifications were raised during the procedure (i.e. the LNP size, polydispersity, RNA encapsulation, in-vitro expression and RNA integrity). The acceptance criteria were tightened.

For potency, RNA integrity, RNA encapsulation, lipid content and polydispersity index, the acceptance criteria will be re-assessed during Q2 2021 in order to ensure a consistent product quality by providing additional information to enhance the control strategy. This is found acceptable subject to a specific obligation. **(S02)**

The vial contains an overfill in order to ensure that the full required volume (5 doses) can be delivered following dilution and administration in line with the product information. The finished product specification includes a test to confirm the extractable volume from the vial provides 5 doses. During the procedure the applicant proposed to update the product information and instructions for use to indicate that up to 6 doses can be delivered from the vial. This proposed change to the product information was not considered acceptable as no supporting data were provided to demonstrate that 6 doses can be consistently extracted. In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses **(REC21)**.

A risk evaluation regarding the risk of N-nitrosamines impurities was provided concluding that there is no risk of the presence of nitrosamines in the finished product taking into account the active

 Text übersetzen  .docx- & .pptx-Dateien übersetzen

Übersetze **Englisch** (erkannt) ▼

All excipients except the functional lipids ALC-0315 and ALC-0159 and the structural lipid DSPC comply with Ph. Eur.



↕ Übersetze nach **Deutsch** ▼

Anredeform ▼ Glossar

Alle Hilfsstoffe mit Ausnahme der funktionellen Lipide ALC-0315 und ALC-0159 sowie des Strukturlipids DSPC entsprechen der Ph. Eur.



Table of Contents

Administrative information	4
1. Executive summary	11
1.1. Scope of the rolling review submission.....	11
New active substance status.....	11
1.2. The development programme/compliance with CHMP guidance/scientific advice.....	11
1.3. General comments on compliance with GMP, GLP, GCP.....	12
1.4. Type of application and other comments on the submitted dossier.....	12
2. Scientific overview and discussion on new data	13
2.1. Quality aspects.....	13
2.1.1. Introduction.....	13
2.1.2. Active Substance.....	13
General Information	13
Manufacture, process controls and characterisation	14
Specification, analytical procedures, reference standards, batch analysis, and container closure	21
Stability	25
2.1.3. Finished Medicinal Product.....	25
Description of the product and Pharmaceutical Development	25
Manufacture of the product and process controls	29
Product specification, analytical procedures, batch analysis	32
Stability of the product	36
Adventitious agents	37
GMO	38
N/A.....	38
Novel excipients	38
2.1.4. Discussion and conclusions on chemical, pharmaceutical and biological aspects.....	38
2.2. Non-clinical aspects.....	39
2.2.1. Pharmacology.....	39
2.2.2. Pharmacokinetics.....	44
2.2.3. Toxicology.....	46
2.2.4. Ecotoxicity/environmental risk assessment.....	48
2.2.5. Discussion on non-clinical aspects.....	48
2.2.6. Conclusion on non-clinical aspects.....	53
2.3. Clinical aspects.....	53
2.4. Risk management plan.....	54
2.5. Pharmacovigilance system.....	54
3. SCIENTIFIC OVERVIEW AND DISCUSSION on responses to questions raised in previous cycle(s)	54
4. Benefit risk assessment	54
5. CHMP list of questions	54
5.1. Quality aspects.....	54
Major objections	54

COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified)
 Quality rolling review CHMP overview and list of questions
 Quality rolling review CHMP overview and list of questions

EMA/CHMP/641856/2020EMA/CHMP/641856/2020



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
 SCIENCE MEDICINES HEALTH

Amsterdam, 30 November 2020
EMA/CHMP/641856/2020EMA/CHMP/641856/2020
 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Quality rolling review CHMP overview and list of questions

COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech

BNT162b2, 5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein

Procedure No. EMEA/H/C/005735/RR/02

Applicant: BioNTech Manufacturing GmbH

Official address Ommico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone +31 (0)88 781 6000

© European Medicines Agency, 2021. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

6. The validation protocol should be completed with the minimum number of consecutive batches at commercial scale to be included in the PPQ validation process, which should not be less than 3 batches. DS thaw parameters should be studied. Each thawing method (controlled room temperature thaw or controlled thaw) should be validated on at least one batch. Moreover, the mixing speed during dilution of DS should be added in the list of studied parameters.
7. For PPQ, to validate the TFF efficiency, residual ethanol and citrate should be measured with appropriate limits. During aseptic filling, a homogeneity test of the filled vials should be added with appropriate sampling and acceptance criteria. Finally, some acceptance criteria are "report results" with limits to be developed after sufficient manufacturing experience. This is not endorsed and acceptance criteria should be fixed before PPQ validation.
8. Acceptance criteria for quality attributes that are requested to be narrowed in the DP specification should be narrowed as well in the process validation protocol.
9. It should be confirmed that the Kleenpak Capsule with Supor EKV Membrane will be the one used for routine DP manufacturing at Puurs. If other filters are used, the extractables / leachables should be studied before use.

Control of excipients (P.4)

10. It should be confirmed that cholesterol will be controlled in line with Ph. Eur. monograph Cholesterol for parenteral use (2397) for future batches and not Ph. Eur. monograph Cholesterol (0993).
11. Additional test for microbial contamination should be included for all compendial excipients, except for water for injection. Further, where relevant, a test for bacterial endotoxins should be added unless otherwise justified.
12. Appropriate documentation for the processing aid excipients ethanol and citrate buffer and the excipients for drug substance buffer HEPES and EDTA is missing and should be provided.
13. DSPC is used in several medicinal products approved in EU and administered intravenously. According to the guideline on excipients in the dossier (EMA/CHMP/QWP/396951/2006), an excipient used by a new route of administration may be considered as a novel excipient. Therefore, further discussion should be provided to justify why DSPC administered intramuscularly is not considered as a novel excipient and how data from intravenous administration can support safety of the excipient for this drug product.
14. Specifications for DSPC should include a test for purity of stearic acid, identity of phosphorus, and the assay specification (90.0-110.0%) should be tightened in line with batch results from the supplier.
15. For cholesterol and DSPC, the analytical methods for residual solvents and microbial purity should be described in detail (e.g. detailed chromatographic conditions for GC, sample and standards

preparation, detailed calculation formulae for the GC method and respectively the actual method of preparation and count for microbial purity).

16. Unless otherwise justified, controls for the absence of RNase should be included in the specification for excipients, especially Water for Injections.

Control of drug product (P.5)

17. In all of the in-house analytical methods used in the release of DP, method descriptions are based on "examples" of procedures, controls and standards as well as on "typical" system operating parameters. These terms raise uncertainties regarding the developmental stage, and the control of critical steps of these assays. The analytical methods used in the control of DP are expected to be finalized. The applicant is requested to confirm this and to update the relevant parts of the dossier with unequivocal method descriptions and additional details, if needed. The applicant should also confirm that any significant changes in analytical procedures will be applied for in a variation application.
18. The information in the dossier does not support that any of the in-house analytical procedures applied for DP has been properly validated in line with ICH Q2. The validation summaries provided are far too brief and important details are missing. The Applicant should submit more comprehensive validation summaries of all non-compendial methods, for example in the form of short validation reports. The validation summaries should include all relevant calculations, acceptance criteria, description of and results obtained for individual samples. Chromatograms and dose response curves should be included, where applicable. Module 3.2.P.5.3 of the dossier should be updated accordingly.
19. With the exception of osmometry, volume of injections in containers, HPLC-CAD (lipid identities) and RT-PCR (identity of encoded RNA sequence), which are performed only at DP release, all other analytical procedures are conducted at release and stability studies for drug product. It is stated by the applicant in section 3.2.P.5.6 that the acceptance criteria used for stability during shelf life will be the same as the acceptance criteria used for lot release. This is found acceptable, however, the applicant should confirm that the same acceptance criteria are valid both at release and end-of-shelf-life for the drug product. The specifications document in 3.2.P.5.1 could preferably be updated to include a separate column for the end-of-shelf-life specifications.
20. Test method numbers are missing and should be given to all analytical procedures used in the specifications for release and end-of-shelf-life and should consequently be inserted in the drug product specifications document and to the descriptions and validations of analytical procedures. Sections 3.2.P.5.1, 3.2.P.5.2 and 3.2.P.5.3 should be updated accordingly.
21. LNP size for drug product is measured by dynamic light scattering (DLS) and the efficacy of the drug product depends on the size of the LNP. The proposed acceptance criteria of 40 to 180 nm seem wide compared to clinical batch data that is found in the range of 59-74 nm for the small scale clinical batches ("classical LNP process) and 68-71 nm for the emergency supply ("upscale"

Suchformulierung: Stoffname="cholesterol"?**Trefferzahl im Modul Stoffbezeichnungen** ▲

Kürzel	Name	Info	Treffer
PNBEZ	AMIce Stoffbezeichnungen	öffnen	4

Gefundene Dokumente: 4[Suchergebnis sortieren](#)

Titel 1-4 von 4 aller ausgewählter Datenbanken

Nr.	ASK-Nummer	Vorzugsbezeichnung
☐ 1.	01194	Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))
☐ 2.	46197	Cholesterol zur parenteralen Anwendung
☐ 3.	11109	Cholesterol-poly(oxyethylen)-24
☐ 4.	43676	Cholesterylpalmitat

- ☐ alle Dokumente dieser Seite auswählen
☐ alle Dokumente auswählen

[ausgeben](#)

Vor der Recherche nehmen Sie bitte die folgenden Erläuterungen zur Kenntnis

Benutzungshinweise zur Datenbank mit den 'Rechtsverbindlichen Stoffbezeichnungen gemäß § 10 Abs. 6 Nr. 1 AMG' (Stoffbezeichnungen) für die Bestandteile von Fertigarzneimitteln (Synonym- und Verweisregister)

Für einen Stoff können grundsätzlich 3 Bezeichnungen angegeben sein, die entsprechend mit einer der aufgeführten Ziffern gekennzeichnet sind:

1. Eine Bezeichnung der World Health Organization (WHO), 'International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)', oder eine davon abgeleitete Bezeichnung. (Als aktuelle Definition des INN gilt die nachstehende systematische wissenschaftliche Bezeichnung.)
2. Eine systematische wissenschaftliche Bezeichnung, bei chemisch definierten Stoffen die systematische chemische Bezeichnung nach den aktuellen Regeln der 'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)'.
3. Eine gebräuchliche (wissenschaftliche) Kurzbezeichnung (Trivialname) oder eine weitere systematische wissenschaftliche Bezeichnung oder der Titel einer Monographie im Deutschen Arzneibuch oder im Europäischen Arzneibuch. Sind für Stoffe Bezeichnungen mit der Kennung 1., 2. oder 3. nicht vorhanden, steht an den dafür vorgesehenen Stellen ein Querstrich '?'. In speziellen Fällen kann eine Bezeichnung noch mit einer nachfolgenden Bemerkung zur Erklärung von Sachverhalten oder über die Handhabung der Bezeichnung versehen sein [in doppelte runde Klammern eingeschlossen]. Die INN haben Priorität bei der Bezeichnung der Bestandteile von Fertigarzneimitteln. Für einen Stoff, für den kein INN vorliegt, kann zur Bezeichnung der Bestandteile von Fertigarzneimitteln alternativ sowohl die systematische wissenschaftliche Bezeichnung (siehe oben unter 2.) als auch eine weitere wissenschaftliche Bezeichnung (siehe oben unter 3.) benutzt werden. Bei Stoffen, die in Monographien des Europäischen Arzneibuches beschrieben sind, ist entsprechend den Richtlinien 75/318/EWG (Humanarzneimittel) und 81/852/EWG (Tierarzneimittel) der Monographietitel als Bezeichnung zu benutzen. Falls ein Monographietitel jedoch von der regelgerechten Bezeichnung abweicht, wird er um die Quellenangabe (Ph.Eur.) ergänzt. Der Zusatz 'Ph.Eur.' gehört zur Bezeichnung im Sinne der 'Rechtsverbindlichen Stoffbezeichnungen gemäß § 10 Abs. 6 Nr. 1 AMG'!

Beispiele:

- Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.)
- Sorbitol (Ph.Eur.)

Für eine Reihe von Stoffen sind noch weitere gebräuchliche Bezeichnungen, die aber nicht zur Bezeichnung der Bestandteile von Fertigarzneimitteln verwendet werden dürfen, weil sie den genannten Vorgaben nicht genügen, nicht mehr den aktuellen Nomenklaturregeln entsprechen, inkorrekt sind, nicht eindeutig den Stoff beschreiben oder Warennamen (oder Teile davon) darstellen, als Synonyme aufgeführt. Die Schreibung der Bezeichnungen erfolgt grundsätzlich nach DUDEN oder fachspezifischen Regeln. Die Worttrennung am Zeilenende wird durch einen Doppelstrich (=) angezeigt. Steht am Zeilenende ein Bindestrich (-), so gilt er zugleich als Trennungszeichen. Die Salze von chemischen Verbindungen werden so bezeichnet, dass die Namen der Grundsubstanzen weitgehend erhalten bleiben und damit genealogische Zusammenhänge nicht verdeckt werden. In Anlehnung an traditionelle Methoden der Benennung von Salzen organischer Basen erhalten die Salze von Halogenwasserstoffsäuren den unveränderten Namen der Base und die Endung 'hydrofluorid', 'hydrochlorid', 'hydrobromid' bzw. 'hydroiodid' (im Bedarfsfalle mit einer Multiplikativzahl). Bei den anderen Salzen folgen dem unveränderten Namen der Base der Name des Anions und eine Angabe zum Molverhältnis der Komponenten.

Beispiele:

1. Oxytetracyclin

- Die systematische Bezeichnung für 'Oxytetracyclin' lautet: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-Dimethylamino-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid
- Für das 'Hydrochlorid' lautet die systematische Bezeichnung: (1S,4aS,11S,11aR,12S,12aR)-3-Carbamoyl-2,4a,5,7,11,12-hexahydroxy-N,N,11-trimethyl-4,6-dioxo-1,4,4a,6,11,11a,12,12a-

octahydrotetracen-1-aminiumchlorid

- Es wird für das 'Hydrochlorid' aber folgende Bezeichnung festgelegt: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-Dimethylamino-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid-hydrochlorid

2. Piritramid

- Für 'Piritramid[(R,R)-tartrat]' wird folgende systematische Bezeichnung festgelegt: 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid-[(2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioat] (1:1)
- Für 'Piritramidbis[(R,R)-tartrat]' wird folgende systematische Bezeichnung festgelegt: 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid-[(2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioat] (1:2)

Der Wassergehalt eines Stoffes wird durch die stöchiometrische Zahl und die Formel für Wasser angezeigt, z.B. '1.5 H₂O'. (Zur Bezeichnung der Bestandteile von Fertigarzneimitteln ist der Wassergehalt immer anzugeben, wobei auch die Benutzung der verbalen Form, z.B. 'Sesquihydrat', zulässig ist.)

Die verwendeten Abkürzungen bedeuten:

ASK-Nr.	Nummer des Stoffes im Arzneimittel-Stoffkatalog, der in der Datendokumentation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) benutzt wird
INN.L.	empfohlene, internationale, gesetzlich nicht geschützte Bezeichnung der Weltgesundheitsorganisation für Substanzen, die für pharmazeutische Zwecke verwendet werden, mit Angabe der Listennummer
INNv.L.	vorgeschlagene, internationale, gesetzlich nicht geschützte Bezeichnung der Weltgesundheitsorganisation für Substanzen, die für pharmazeutische Zwecke verwendet werden, mit Angabe der Listennummer
(INN.L.)	von einem empfohlenen INN abgeleitete Bezeichnung
(INNv.L.)	von einem vorgeschlagenen INN abgeleitete Bezeichnung
EC	empfohlene Bezeichnung der 'International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)' für Enzyme
DAB	Bezeichnung im Deutschen Arzneibuch ((Jahreszahl))
Ph.Eur.	Bezeichnung im Europäischen Arzneibuch ((Jahreszahl)) (Ausgabe), amtliche deutsche Ausgabe

Nicht akzeptieren und zurück zur Modulauswahl

Akzeptieren und weiter zur Recherche

[zurück](#) | Blättern in der Dokumentausgabe | [weiter](#)

2 von 4 BfArM: AMIce Stoffbezeichnungen (PNBEZ) © BfArM

Allgemeine Angaben

Stoffbezeichnung	Cholesterol zur parenteralen Anwendung
ASK-Nummer	46197
ASK-Nummer mit Prüfziffer	46197-7
Relative Molmasse	386.6535
Bruttoformel	C ₂₇ H ₄₆ O

Bezeichnungen

1.	-
2.	Cholest-5-en-3 β -ol, zur parenteralen Anwendung, aus Wollwachs gewonnen, Gehalt 99.0-101,0 % Cholesterol
3.	Cholesterol zur parenteralen Anwendung
Überschrift Synonymverweise	statt folgender Bezeichnung benutze die Bezeichnungen unter 2. oder 3.
	Cholesterin zur parenteralen Anwendung

Allgemeine Angaben

Stoffbezeichnung	Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))
ASK-Nummer	01194
ASK-Nummer mit Prüfziffer	01194-0
CAS-Nummer	57-88-5
Relative Molmasse	386.6535
Bruttoformel	C ₂₇ H ₄₆ O

Bezeichnungen

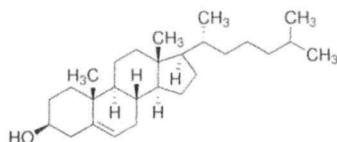
1.	-
2.	Cholest-5-en-3 β -ol, für die nichtparenterale Anwendung, Gehalt mindestens 95 % Cholesterol
3.	Cholesterol ((mit Angaben zur Herkunft))
Überschrift Synonymverweise	statt folgender Bezeichnungen benutze die Bezeichnungen unter 2. oder 3.
	Cholesterin
	5-Cholesten-3 β -ol

C1231 SAFC

Cholesterol, Plant-Derived

SyntheChol[®], PharmaGrade, USP/NF, Ph. Eur., Manufactured under appropriate GMP controls for pharma or biopharmaceutical productionSynonym: 3 β -Hydroxy-5-cholestene, 5-Cholesten-3 β -ol, Cholesterol, Synthetic cholesterolCAS Number 57-88-5 | Empirical Formula (Hill Notation) C₂₇H₄₆O | Molecular Weight 386.65 | Beilstein/REAXYS Number 1915888 | EC Number 200-353-2

MDL number MFCD00003646 | PubChem Substance ID 24892388



SDS Certificate of Analysis (COA) FTNMR (PDF)

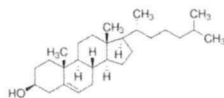
Similar Products

SKU-Pack Size	Availability	Pack Size	Price (EUR)	Quantity
C1231-1G	Estimated to ship on 01.06.211 g		429.00	
C1231-10G	Estimated to ship on 01.06.2110 g		2,470.00	
C1231-100G	Estimated to ship on 01.06.21100 g		13,980.00	

Bulk orders?

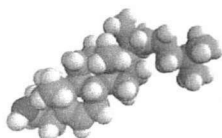
ADD TO CART

Product Recommendations



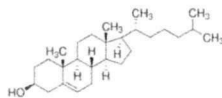
S5442
Sigma-Aldrich
Cholesterin -Lösung

SKU v. SyntheChol[®] Cholesterin, plant-derived, powder



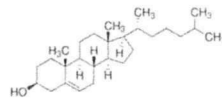
700100P
Avanti
Cholesterin (plant)

SKU v. SyntheChol[®] Cholesterin, plant-derived, powder



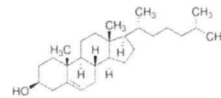
C8667
Sigma-Aldrich
Cholesterin

SKU v. SyntheChol[®] Cholesterin, plant-derived, powder



C3045
Sigma-Aldrich
Cholesterin

SKU v. SyntheChol[®] Cholesterin, plant-derived, powder



H6167
SAFC
Cholesterin

SKU v. SyntheChol[®] Cholesterin, plant-derived, powder

Properties

Related Categories

Biochemicals and Reagents, Cholesterol and Derivatives,
Lipids, Sterol Lipids

biological source

synthetic

Agency/Method

Ph. Eur.

product line

USP/NF

assay

PharmaGrade

bp

≥98%

mp

360 °C (lit.)

147-149 °C (lit.)

Show More (16)

Description

General description

PharmaGrade products are manufactured under appropriate controls for use as a raw material in pharma or biopharmaceutical production. For more information on the PharmaGrade Program, visit sigma-aldrich.com/safc-pharmagrade.

Biochem/physiol Actions

Major component of all biological membranes; ~25% of total brain lipid is cholesterol.

Preparation Note

Enhanced Quality Product Documentation on PharmaGrade SyntheChol[®] Cholesterol, plant-derived

Synthesized from material of non-animal origin

KOPIE



Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz • Zentralabteilung
Tennstedter Straße 8/9 • 99947 Bad Langensalza

Gegen Zustellungsurkunde



Ihr Ansprechpartner



Durchwahl

Telefon +49 361 57 381

Telefax +49 361 57 1815-014

Dez14@tlv.thueringen.de

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom
13. April 2021

Unser Zeichen
(bitte bei Antwort angeben)
14-2507-249/a

Bad Langensalza
1. Juni 2021

Vollzug des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln
(Arzneimittelgesetz – AMG) und der Medizinischer Bedarf Versor-
gungssicherstellungsverordnung (MedBVS);
Allgemeinverfügung über die Gestattung gemäß § 4 Abs. 3 Medizi-
nischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS)
zur Versorgung der Bevölkerung in Thüringen mit SARS-CoV-2-
Impfstoff (Comirnaty® Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-
dispersion) vom 1. April 2021 (Az.: 24-2425-001)

Ihr Widerspruch vom 13. April 2021

Sehr geehrter



das Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz (TLV) erlässt folgenden

Widerspruchsbescheid:

1. Das Widerspruchsverfahren wird eingestellt.
2. Die Kosten des Widerspruchsverfahrens haben Sie als Wider-
spruchsführer zu tragen. Es werden Verwaltungskosten in Höhe
von 144,21 Euro festgesetzt.

Gründe

I.

Mit Datum vom 1. April 2021 erließ das TLV eine Allgemeinverfügung
über die Gestattung gemäß § 4 Abs. 3 Medizinischer Bedarf Versorgungs-
sicherstellungsverordnung (MedBVS) zur Versorgung der Bevölkerung

Thüringer Landesamt
für Verbraucherschutz
Tennstedter Straße 8/9
99947 Bad Langensalza

www.verbraucherschutz-thueringen.de

Bankverbindung:

Landesbank Hessen-Thüringen

Konto: 300 4444 026

BLZ: 820 500 00

IBAN: DE15820500003004444026

BIC: HELADEF330

in Thüringen mit SARS-CoV-2-Impfstoff (Comirnaty® Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion), welche am 1. April 2021 bekanntgegeben wurde.

Das TLV gestattete mit dieser Allgemeinverfügung den Inhabern von Erlaubnissen nach § 52a Absatz 1 AMG und den öffentlichen Apotheken im Freistaat Thüringen mit einer Erlaubnis nach § 1 Apothekengesetz (ApoG) das Herstellen und Inverkehrbringen des Fertigarzneimittels Comirnaty®, abweichend von den Vorgaben des § 13 Abs. 2a AMG.

Abweichungen sollten nur in Bezug auf das Abpacken, das Kennzeichnen sowie die Freigabe, jeweils auf Ebene der Sekundärverpackung, zulässig sein.

Die Allgemeinverfügung wurde bis zum 30. September 2021 befristet und mit einem Widerrufsvorbehalt versehen.

Gegen diese Allgemeinverfügung legten Sie mit Schreiben vom 13. April 2021 Widerspruch ein. Zur Begründung führten Sie unter anderem an, dass bei der Herstellung der Impfstoffe Comirnaty von BioNTech/ Pfizer und COVID-19 Vaccine von Moderna Stoffe verarbeitet worden seien, die in materieller Hinsicht nicht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entsprächen und nicht von bestimmter Qualität für sichere Arzneimittel seien. Diese Impfstoffe seien durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert und seien infolgedessen verboten.

Die Angaben in den Beipackzetteln der Impfstoffe seien zudem unvollständig und damit falsche Angaben. Es handele sich daher um gefälschte Arzneimittel, deren Inverkehrbringen und Anwendung an den Bürgern verboten sei. Diese Impfstoffe von unzureichender Qualität seien nicht sicher und stellten eine erhebliche Gefahr für die Menschen in der Bundesrepublik Deutschland dar.

Mit Allgemeinverfügung des TLV über die Gestattung gemäß § 4 Abs. 3 Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) zur Versorgung der Bevölkerung in Thüringen mit den Arzneimitteln Comirnaty® Impfstoff (BioNTech), Vaxzevria® (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) und COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag) vom 16. April 2021 wurde die Allgemeinverfügung vom 1. April 2021 aufgehoben.

II.

Das TLV ist gemäß § 73 Abs. 1 Nr. 2 Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO) zuständig für die Entscheidung über den Widerspruch.

Das Widerspruchsverfahren endet mit Erledigung der Hauptsache. Erledigung der Hauptsache beim Anfechtungswiderspruch tritt ein, wenn sich der angefochtene Verwaltungsakt i. S. d. § 43 Abs. 2 Thüringer Verwaltungsverfahrensgesetz (ThürVwVfG) erledigt, also sein Geltungsanspruch entfällt (z. B. durch Rücknahme außerhalb des Widerspruchsverfahrens). Dies war vorliegend der Fall, denn mit der Bekanntgabe der Allgemeinverfügung vom 16. April 2021 verlor die mit Ihrem Widerspruch angefochtene Allgemeinverfügung vom 1. April 2021 ihre Gültigkeit.

Erledigt sich das Widerspruchsverfahren vor Erlass des Widerspruchsbescheides, so ist das Vorverfahren beendet, da es seinen Zweck nicht mehr erfüllen kann. Das Verfahren muss eingestellt werden (BVerwGE 81, 226 ff.).

Darüber hinaus war der Widerspruch unzulässig.

Die Allgemeinverfügung vom 1. April 2021 richtete sich an den Großhandel und die Apotheken im Freistaat Thüringen.

Widerspruchsführer kann nur der sein, der durch den Erlass eines Verwaltungsaktes oder durch dessen teilweise Ablehnung, durch Erlass unter Auflagen oder Bedingungen beschwert ist. Regelmäßig ist daher der Adressat eines Verwaltungsaktes widerspruchsberechtigt (BeckOK VwGO/Hüttenbrink, 56. Ed. 1.4.2020, VwGO § 69 Rn. 6).

Sie gehören nicht zum Adressatenkreis der Allgemeinverfügung, d.h. Sie sind weder Inhaber einer Apotheke noch gehören Sie zum pharmazeutischen Großhandel.

Sie waren durch die Allgemeinverfügung nicht in Ihren Rechten betroffen und somit nicht widerspruchsberechtigt.

Die Verwaltungskostenentscheidung für dieses Widerspruchsverfahren ergeht nach § 73 Abs. 3 Satz 3 VwGO i.V.m. § 80 Abs. 1 Satz 6 ThürVwVfG. Über die Kosten war nach billigem Ermessen zu entscheiden, der bisherige Sachstand war zu berücksichtigen. Insoweit ergibt die summarische Prüfung, dass Sie – ohne das erledigende Ereignis – aufgrund der fehlenden Betroffenheit in diesem Widerspruchsverfahren unterlegen gewesen wären. Nach billigem Ermessen sind Ihnen daher die Kosten des Widerspruchsverfahrens aufzuerlegen.

Gemäß § 4 Abs. 6 Satz 1 und 2 Thüringer Verwaltungskostengesetz (ThürVwKostG) beträgt die Gebühr bis zu 75 vom Hundert des Betrags nach Absatz 3 Satz 1, wenn ein Widerspruch zurückgenommen wird oder er sich auf andere Weise erledigt. Erfolgt die Gebührenberechnung nach dem Zeitaufwand, wird der bis zur Zurücknahme oder Erledigung des Widerspruchs entstandene Zeitaufwand zugrunde gelegt. Der Widerspruch hat sich auf andere Weise als durch Sachentscheidung erledigt, denn die mit Ihrem Widerspruch angefochtene Allgemeinverfügung vom 1. April 2021 ist nicht mehr gültig.

Die Verwaltungskosten werden auf Grundlage der §§ 1 Abs. 1 Nr. 1, 6 Abs. 1 Nr. 1 und 21 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 ThürVwKostG i. V. m. den Kostennummern 1.4.1.1 und 1.4.1.2 der Anlage zu § 1 ThürAllgVwKostO erhoben und gemäß § 12 Abs. 1 ThürVwKostG festgesetzt.

Bei Zugrundelegung der Kostennummer 1.4.1.1 der Anlage zu § 1 ThürAllgVwKostO werden für die Bearbeitung des Widerspruchsverfahrens durch Beamte des höheren Dienstes bzw. vergleichbare Arbeitnehmer Gebühren in Höhe von 19,50 Euro je 15 Minuten für einen protokollierten Zeitaufwand von insgesamt 120 Minuten fällig (120 min = 8 Zeiteinheiten zu je 15 min x 19,50 Euro = 156,00 Euro). Gemäß Kostennummer 1.4.1.2 der Anlage zu § 1 ThürAllgVwKostO werden für die Bearbeitung des Widerspruchsverfahrens durch Beamte des gehobenen Dienstes bzw. vergleichbare Arbeitnehmer Gebühren in Höhe von 16,00 Euro je 15 Minuten für einen protokollierten Zeitaufwand von insgesamt 30 Minuten fällig (30 min = 2 Zeiteinheiten zu je 15 min x 16,00 Euro = 32,00 Euro). Dies entspricht dem bis zur Erledigung des Widerspruchs tatsächlich entstandenen Zeitaufwand. Demzufolge sind insgesamt Gebühren in Höhe von 188,00 Euro entstanden, die nach den Regelungen des § 4 Abs. 6 ThürVwKostG mit 75 vom Hundert auf 141,00 Euro reduziert werden.

Gemäß § 11 Abs. 1 Nr. 2 ThürVwKostG sind Post- und Telekommunikationsleistungen, soweit sie das übliche Maß übersteigen, als Auslagen zu erheben. Dies ist hier der Fall, da Widerspruchsbescheide gemäß § 73 Abs. 3 Satz 1 VwGO zuzustellen sind. Insofern sind Auslagen für Porto (Zustellungsurkunde) von 3,21 Euro in Rechnung zu stellen.

Somit haben Sie Verwaltungskosten in Höhe von insgesamt 144,21 Euro zu tragen. Der Betrag ist bis zum 18. Juni 2021 auf folgende Bankverbindung zu überweisen:

Empfänger: TLV

Landesbank Hessen-Thüringen, Girozentrale Erfurt

IBAN: DE15820500003004444026

BIC: HELADEF820

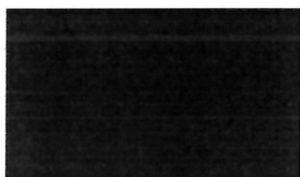
Verwendungszweck: 8163215057807

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Widerspruchsbescheid kann innerhalb eines Monats nach Zustellung Klage bei dem Verwaltungsgericht in Weimar erhoben werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dezernentin/