8 Gesundheit – Arbeit – Soziale Sicherheit
Santé – Travail – Sécurité sociale
Sanità – Lavoro – Sicurezza sociale

13

Auszug aus dem Urteil der Abteilung III
i. S. X. AG gegen Schweizerisches Heilmittelinstitut, Swissmedic
C-8345/2007 vom 6. März 2009

Heilmittel. Aufnahme von Studiendaten in die Fachinformation von Arzneimitteln.

Art. 11 Abs. 1 Bst. f und Art. 13 HMG. Art. 13, Anhang 4 und Anhang 7 AMZV.

1. **Die Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation) bildet Bestandteil der Zulassung von Arzneimitteln. Ihre Änderung ist in der Regel genehmigungspflichtig (E. 5.1 und 5.3).**
2. **In die Fachinformation dürfen grundsätzlich nur Angaben aufgenommen werden, die sich auf zugelassene Anwendungen beziehen. Sie müssen für die zulassungskonforme ärztliche Verschreibung relevant sein und dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen entsprechen (E. 5.2–5.4).**
3. **Die Genehmigung der Fachinformation in einem ausländischen Zulassungsverfahren ist im Rahmen des schweizerischen Verfahrens im Sinne eines Indizes zu beachten. Die schweizerischen Behörden entscheiden aber aufgrund der schweizerischen Vorschriften autonom über die Genehmigung der Fachinformation (E. 6.2).**
4. **Auflagen und Bedingungen dienen der Sicherstellung oder der Verbesserung eines an sich genügenden Zulassungsstatus. Gravierende Mängel der Fachinformation können mit solchen Nebenbestimmungen nicht behoben werden (E. 7).**

Produits thérapeutiques. Intégration de données d'études dans l'information sur les médicaments destinée aux professionnels.

Art. 11 al. 1 let. f et art. 13 LPTh. Art. 13, annexe 4 et annexe 7 OEMéd.

1. **L'information sur le médicament (information destinée aux professionnels et information destinée aux patients) fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché. Sa modification est en règle générale soumise à approbation (consid. 5.1 et 5.3).**
2. **L'information professionnelle ne peut en principe contenir que des données relatives à des utilisations ayant été approuvées. Ces informations doivent être pertinentes pour une prescription médicale conforme à l'autorisation de mise sur le marché et refléter l'état des connaissances techniques et scientifiques ainsi que les nouveaux événements et évaluations (consid. 5.2–5.4).**
3. **L'approbation de l'information professionnelle dans une procédure étrangère d'autorisation de mise sur le marché doit être prise en considération dans le cadre de la procédure suisse à titre d'indice. Les autorités suisses décident cependant de façon autonome, sur la base des dispositions de droit suisse, de l'approbation de l'information professionnelle (consid. 6.2).**
4. **Les charges et conditions servent à garantir ou améliorer une situation en soi suffisante pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. De telles dispositions accessoires ne peuvent remédier à de graves défauts de l'information professionnelle (consid. 7).**

Agenti terapeutici. Inserimento di dati risultanti da esami nell'informazione professionale sui medicamenti destinata agli operatori sanitari.

Art. 11 cpv. 1 lett. f e art. 13 LATer. Art. 13, allegato 4 e allegato 7 OOMed.

1. **Le informazioni relative al medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti) costituiscono uno degli elementi per l'omologazione dei medicamenti. La modifica di dette informazioni è, di regola, soggetta ad autorizzazione (consid. 5.1 e 5.3).**
2. **Nell'informazione professionale possono figurare in principio solo quei dati che si riferiscono all'uso autorizzato. Tali dati de-**

vono essere rilevanti per una prescrizione medica conforme all'autorizzazione e devono corrispondere allo stato attuale della scienza e della tecnica come pure ai nuovi eventi ed alle nuove valutazioni (consid. 5.2–5.4).

3. **L'approvazione dell'informazione professionale in una procedura di omologazione condotta all'estero va presa in considerazione, nel quadro della procedura svizzera, quale indizio. Tuttavia, le autorità svizzere decidono riguardo l'approvazione dell'informazione professionale in modo autonomo, in base al diritto svizzero (consid. 6.2).**
4. **Oneri e condizioni servono ad assicurare o a migliorare una fattispecie che di per sé adempie già in modo sufficiente le condizioni per l'omologazione. Gravi carenze dell'informazione professionale non possono essere sanate con tali disposizioni accessorie (consid. 7).**

Die X. AG (nachfolgend: Beschwerdeführerin) ist Inhaberin der Zulassung für das Arzneimittel A., das den Wirkstoff B. enthält und für die Behandlung verschiedener Formen der Hypercholesterinämie und der Dyslipidämie zugelassen ist.

Am 19. Januar 2007 reichte die Beschwerdeführerin unter Hinweis auf neuere Studien, darunter auch die C.-Studie, beim Schweizerischen Heilmittelinstitut, Swissmedic (nachfolgend: Institut) ein Gesuch um Zulassung des Arzneimittels A. in der zusätzlichen Indikation Atherosklerose ein. Am 3. August 2007 modifizierte sie ihr Gesuch und beantragte zusätzlich die Genehmigung der Aufnahme von Daten der C.-Studie in die Arzneimittelinformation (Fachinformation).

Mit Verfügung vom 8. November 2007 wies das Institut das Gesuch um Zulassung der zusätzlichen Indikation ab und verweigerte die Genehmigung der beantragten Änderung der Fachinformation.

Am 10. Januar 2008 erhob die Beschwerdeführerin beim Bundesverwaltungsgericht (BVGer) Beschwerde gegen diese Verfügung. Sie akzeptierte zwar die Abweisung des Zulassungsgesuchs, beantragte aber, in teilweiser Aufhebung der Verfügung sei die Aufnahme von Daten der C.-Studie in die Fachinformation (Rubrik « Pharmakodynamische Eigenschaften/Klinische Wirksamkeit ») zu genehmigen – eventualiter unter Auflagen.

Das BVGer weist die Beschwerde ab.

Aus den Erwägungen:

5. Im Folgenden ist zu prüfen, ob das Institut das (modifizierte) Gesuch der Beschwerdeführerin um Ergänzung der Fachinformation zu Recht abgewiesen hat. Vorab sind die einschlägigen Rechtsgrundlagen kurz darzustellen.

5.1 Gemäss Art. 16 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 (HMG, SR 812.21) entscheidet das Institut nach Prüfung der erforderlichen Unterlagen über die Zulassung von Arzneimitteln oder neuen Indikationen eines bereits zugelassenen Arzneimittels. So hat die Gesuchstellerin durch eine entsprechende Dokumentation zu belegen, dass ein zuzulassendes Präparat in den beantragten Indikationen (resp. in nachträglich beantragten neuen Indikationen) qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist (vgl. Art. 10 HMG). Nebst den Ergebnissen der durchgeführten klinischen Studien muss ein Zulassungsgesuch unter anderem auch die Arzneimittelinformation enthalten (vgl. Art. 11 Abs. 1 Bst. f HMG). Bestandteil der Zulassung bildet damit auch die Arzneimittelinformation (Fach- und allenfalls Patienteninformation), die vom Institut zu bewilligen ist (vgl. Verwaltungspraxis der Bundesbehörden [VPB] 67.58 E. 2.2; Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [REKO HM] 04.054 vom 29. März 2005 E. 5.1 und Urteil REKO HM 02.002 vom 17. Oktober 2002 E. 3.a).

Die Anforderungen an die Zulassung eines verwendungsfertigen Arzneimittels, an dessen Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation werden in der Arzneimittel-Zulassungsverordnung vom 9. November 2001 (AMZV, SR 812.212.22) geregelt. Gemäss Art. 13 AMZV muss die Arzneimittel-Fachinformation, welche für die zur Verschreibung, Abgabe oder Anwendung von Humanarzneimitteln berechtigten Personen bestimmt ist, den Anforderungen nach Anhang 4 dieser Verordnung entsprechen, bei dessen Auslegung die Erläuterungen des Instituts zur Fachinformation zu beachten sind (Anforderungen an die Information für die Medizinalpersonen und den Arzneimittel-Fachhandel [http://www.swissmedic.ch/org/00064/00067/00331/00632/index.html?lang=de, zuletzt besucht am 6. März 2009; im Folgenden: Erläuterungen Fachinformation]). In besonderen Ausnahmefällen kann das Institut zudem spezielle, in Anhang 4 der AMZV nicht vorgesehene Anforderungen an die Fachinformation stellen (Art. 16 AMZV).

5.2 Gemäss Ziff. 1 Abs. 6 Anhang 4 AMZV sind erläuternde Angaben zu den unter Ziff. 3 Anhang 4 AMZV vorgegebenen Rubriken – zu denen auch die Rubrik « Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit » gehört – nur zulässig, soweit sie mit der Anwendung des Arzneimittels in

direktem Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und zudem den anderen Angaben nicht widersprechen. Zulässig ist nach nicht zu beanstandender Praxis des Instituts insbesondere die Erwähnung wesentlicher Daten der zum Beleg der Wirksamkeit vorgelegten klinischen Studien, so etwa die Charakteristik der Patientenpopulation (Ziff. 13 Alinea 4 Erläuterungen Fachinformation).

Aus dem Umstand, dass in der fraglichen Rubrik der Fachinformation nur Angaben gemacht werden dürfen, die mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen und anderen Angaben in der Fachinformation nicht widersprechen, ergibt sich, dass grundsätzlich nur Angaben zulässig sind, die sich auf zugelassene Anwendungen beziehen. Die zugelassenen Indikationen bilden somit den Rahmen der Fachinformation.

5.3 Wie bereits die REKO HM festgehalten hat (Urteil 04.054 vom 29. März 2005 E. 5.2), soll mit der Fachinformation in erster Linie erreicht werden, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie weitere Medizinalpersonen die für eine Verschreibung und sichere Anwendung von Arzneimitteln erforderlichen Angaben erhalten (verschreibungsrelevante Angaben). Darüber hinaus soll auch sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausreichend, nach den Regeln der ärztlichen Kunst, informiert werden können.

Damit dienen die Angaben in der Fachinformation letztlich dem Schutz der Patientinnen und Patienten vor gesundheitlichen Gefahren (Arzneimittelsicherheit) und vor Täuschung. Entsprechend dem heilmittelrechtlichen Vorsorgeprinzip (vgl. etwa VPB 69.23, E. 5.4) soll sichergestellt werden, dass potentielle Gefahren und mögliche Täuschungen ausgeschaltet werden, und so die Gesundheit der Patientinnen und Patienten durch vorsorgende Massnahmen geschützt wird. Wie bei der Patienteninformation (Urteil der REKO HM 05.100 vom 1. September 2005 E. 4.1.3) setzen auch Anordnungen des Instituts zum zulässigen Inhalt der Fachinformation keineswegs eine konkrete Gefährdung voraus, sondern dürfen präventiv, zur Vermeidung potentieller Gefahren, getroffen werden.

5.4 Die Zulassung kann während ihrer Geltungsdauer von Amtes wegen oder auf Gesuch hin veränderten Verhältnissen angepasst werden. Das Institut ist insbesondere befugt, Änderungen der Arzneimittelinformation anzuordnen, wenn diese den gesetzlichen Vorgaben nicht mehr entspricht (Art. 16 Abs. 2 und Art. 66 Abs. 1 HMG). Gemäss Art. 16 der Arzneimittelverordnung vom 17. Oktober 2001 (VAM, SR 812.212.21) sind die Zulassungsinhaberinnen verpflichtet, die Arzneimittelinformationen dem ak-

tuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Die Änderung von wesentlichen Produktemerkmalen, insbesondere der Wirkstoffe und der galenischen Form, wird einer Neuzulassung gleichgestellt und muss daher im Rahmen eines neuen Zulassungsverfahrens vom Institut bewilligt werden (wesentliche Änderungen, Art. 12 VAM). Weniger weit gehende Änderungen unterliegen der Genehmigungs- oder Meldepflicht (Art. 10 und Art. 11 VAM).

Auch Änderungen der Arzneimittelinformation sind – je nach ihrer Bedeutung – dem Institut zur Genehmigung zu unterbreiten oder zumindest zu melden (Art. 16, 2. und 3. Satz VAM). In den Anhängen 7 bis 9 AMZV werden die verschiedenen Arten von Änderungen detailliert umschrieben. Danach sind Änderungen der Arzneimittelinformation und der Präparatebezeichnung in der Regel genehmigungspflichtig. Nur für besondere Fälle, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang sind, sieht Anhang 8 AMZV eine blosse Meldepflicht vor. Die Genehmigung erfolgt aufgrund einer wissenschaftlichen Begutachtung, sofern von der Gesuchstellerin eine Dokumentation vorgelegt wird oder die Änderung sicherheitsrelevant ist; ansonsten wird auf eine (erneute) wissenschaftliche Begutachtung verzichtet (vgl. zum Ganzen Ziff. 2 Abs. 1 Subziff. 2, Ziff. 2 Abs. 1 Subziff. 3, Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 1, Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 2 und Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 3 Anhang 7 AMZV).

Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens ist zu prüfen, ob der vorgeschlagene Text dem aktuellen Wissensstand entspricht. Nach ständiger Praxis der REKO HM, die vom BVGer weiterzuführen ist, kommt dem Institut bei dieser Prüfung ein erheblicher Beurteilungsspielraum zu, der allerdings pflichtgemäss, unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben und der rechtsstaatlichen Prinzipien zu füllen ist. Das Institut hat seinen Entscheid insbesondere auf eigene Erkenntnisse, allgemein zugängliche wissenschaftliche Arbeiten, Richtlinien schweizerischer und internationaler (Fach-) Organisationen und die von der Gesuchstellerin beigebrachten Unterlagen zu stützen (vgl. VPB 67.58 E. 2.2.2).

Die Genehmigung einer Änderung der Arzneimittelinformation setzt allerdings nicht nur voraus, dass diese dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen entspricht, sondern zudem auch, dass die inhaltlichen Anforderungen insbesondere des Anhangs 4 AMZV eingehalten werden (vgl. E. 5.1 bis 5.3 hiervor; dazu auch VPB 67.58 E. 2.2.3).

6. Die Beschwerdeführerin vertritt die Auffassung, dass sowohl die Population als auch die Dosis, die in der C.-Studie untersucht wurden, für diese Studie geeignet gewesen seien, weshalb es für die verordnenden Ärzte in der Schweiz sinnvoll sei, die Ergebnisse der C.-Studie in die Fachinformation aufzunehmen.

6.1 Mit der C.-Studie wurde die Wirkung des Wirkstoffs B. in der Dosierung von 40 mg auf das Intima/Media-Verhältnis der arteria carotis im Vergleich zu Placebo untersucht, womit belegt werden sollte, dass das Arzneimittel A. zur Behandlung von Atherosklerose eingesetzt werden kann. Die C.-Studie wurde jedoch an einer Population durchgeführt, die ein geringes Risiko koronarer Herzkrankheit aufweist und somit nicht mit der Zielpopulation des zugelassenen Arzneimittels übereinstimmt. Das Arzneimittel A. ist in der 40 mg-Dosierung nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko zugelassen und sollte in dieser Dosierung nur ausnahmsweise eingesetzt werden. Die Daten der C.-Studie, die sich auf die nicht zugelassene Indikation Atherosklerose beziehen, sind somit nicht von praktischer Relevanz für den verschreibenden Arzt.

Im Weiteren ist dem Institut beizupflichten, wenn es ausführt, die Angaben könnten auch missinterpretiert werden und damit zur Täuschung beitragen. Aufgrund der Ausführungen zur C.-Studie in der Fachinformation könnte der Eindruck entstehen, das Präparat sei in der Dosierung von 40 mg im Rahmen des *off-label-use* zur Behandlung der Atherosklerose einsetzbar. Es besteht die Gefahr, dass die Ärzteschaft die Erwähnung dieser Studie dahingehend deuten könnte, es sei im Rahmen der Therapiefreiheit mit ihrer Sorgfaltspflicht vereinbar, das Arzneimittel für eine Indikation zu verschreiben, die von der zuständigen Behörde aufgrund der nicht zu unterschätzenden, dosisabhängigen Nebenwirkungen nicht zugelassen worden ist. Ein solcher Einsatz des Präparates ist gesundheitspolizeilich nicht vertretbar.

Die beantragte Änderung der Fachinformation mag zwar mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen; sie betrifft aber eine nicht zugelassene Indikation und ist damit für die zulassungskonforme Verschreibung nicht relevant. Sie ist für die gesundheitliche Aufklärung der Patienten durch den Arzt keineswegs wichtig, sondern kann zu Gesundheitsrisiken führen. Zudem widerspricht sie den anderen Angaben in der Fachinformation, suggeriert sie doch den Einsatz der Dosierung von 40 mg in Fällen, die von der Zulassung und damit vom Text der Fachinformation nicht umfasst sind. Damit steht fest, dass die beantragte Aufnahme von Daten der C.-Studie in die Fachinformation Abs. 6 Ziff. 1 Anhang 4

AMZV und den gesundheitspolizeilichen Grundsätzen des Heilmittelrechts widerspricht und daher nicht genehmigungsfähig ist.

6.2 Auch aus der Tatsache, dass die von der Beschwerdeführerin beantragte Änderung in der Arzneimittelfachinformation in insgesamt 14 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) bereits vorgenommen wurde, lässt sich nichts Anderes ableiten. Gemäss Art. 13 HMG sind zwar in Zulassungsverfahren bei Arzneimitteln, die bereits in einem andern Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen sind, die Ergebnisse der ausländischen Prüfungen zu berücksichtigen. Die Bestimmung verlangt aber nur, dass die Ergebnisse der für eine Zulassung in einem anderen Land durchgeführten Prüfungen zu berücksichtigen sind, zwingt aber nicht dazu, deren Beurteilung zu übernehmen (Urteil des Bundesgerichts 2A.200/2003 vom 18. August 2003 E. 3). Nach ständiger Praxis sind ausländische Zulassungen im Rahmen des schweizerischen Zulassungsverfahrens denn auch nur im Sinne von Indizien zu beachten. Das Institut und das BVGer entscheiden aufgrund der schweizerischen Zulassungsvorschriften autonom (vgl. Urteil des BVGer C-2264/2006 vom 21. Juni 2007 E. 4.4; VPB 68.31 E. 6, VPB 67.31 E. 9.h). Da eine Zulassung auch die dazugehörige Arzneimittelinformation umfasst, muss dieser Grundsatz auch für die Beurteilung des Inhalts der Fachinformation gelten.

Es trifft zwar zu, dass die arzneimittelrechtlichen Kontrollverfahren der EU und auch der USA einerseits und das schweizerische Zulassungsverfahren andererseits grundsätzlich gleichwertig sind, so dass einer Berücksichtigung europäischer Zulassungen an sich nichts im Wege steht. Der Umstand, dass in der europäischen Fachinformation, die nur von den Arzneimittelbehörde der Niederlande (als Referenzstaat) geprüft worden ist, Daten der C.-Studie aufgenommen worden sind, vermag aber nicht zu belegen, dass die (auch) nach schweizerischem Recht erforderlichen Voraussetzungen anhand der gleichen Unterlagen abweichend beurteilt worden wären. Dem Institut – und auch dem BVGer – ist nicht bekannt, aufgrund welcher Dokumentationen ausländische Zulassungen erteilt werden, so dass nicht überprüft werden kann, ob in den Niederlanden ein den schweizerischen Kriterien entsprechender Nachweis hat erbracht werden können. Die Bewilligung der europäischen Fachinformation durch die niederländischen Behörden vermag die nach den Vorschriften der AMZV zurecht erfolgte Abweisung des Gesuchs um Genehmigung einer Änderung der Fachinformation nicht in Frage zu stellen. Das Institut hat Art. 13 HMG korrekt angewandt und von einer Rechtsverweigerung kann keine Rede sein.

7. Die Beschwerdeführerin macht schliesslich geltend, das Institut habe den Grundsatz der Verhältnismässigkeit verletzt, da es den Antrag um Aufnahme der Daten aus der C.-Studie in der Fachinformation auch unter einer geeigneten Auflage hätte gutheissen können – beispielsweise mit der Verpflichtung zur Einreichung eines *local risk mitigation plan* (zusätzlich zum bereits eingereichten *european patient risk management plan*).

7.1 Die Zulassung wie auch die Genehmigung von Zulassungsänderungen stellen Polizeibewilligungen dar, auf deren Erteilung die Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Polizeibewilligung werden aber oft durch unbestimmte Rechtsbegriffe umschrieben, so dass die Behörde über einen gewissen Beurteilungsspielraum verfügt (Ulrich Häfelin/Georg Müller/Felix Uhlmann, Allgemeines Verwaltungsrecht, 5. Aufl., Zürich/Basel/Genf 2006, Rz. 2534). Das Institut hat damit im Rahmen des Zulassungs- und Genehmigungsverfahrens zu beurteilen, ob die im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschriebenen Voraussetzungen gegeben sind. Dabei hat es den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger und rechtsgleicher Weise zu nutzen.

Auflagen und Bedingungen zur Zulassung und Genehmigung erlauben es dem Institut, den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in angemessener Weise zu nutzen und den Besonderheiten des Einzelfalls gerecht zu werden. Allerdings dürfen Zulassungen und Genehmigungen nur bei erfüllten Zulassungsvoraussetzungen erteilt werden, wenn also die Einhaltung der gesetzlichen Voraussetzungen nachgewiesen ist. Auflagen und Bedingungen können der Sicherstellung (z. B. *monitored release*) oder der Verbesserung (z. B. Nachreichung von formellen Unterlagen) eines an sich genügenden Zulassungsstatus dienen, nicht aber als Ersatz für fehlende Zulassungsvoraussetzungen (vgl. VPB 70.22 E. 4.3, VPB 69.21 E. 3.1; Entscheid der Rekurskommission der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel Nr. 491 vom 6. Juli 1999 E. 2.b).

7.2 Auch bei Änderungen der Fachinformation hat das Institut zu prüfen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen in Bezug auf den neuen Informationstext erfüllt sind. Ergibt die Prüfung der Unterlagen, dass diese Erfordernisse nicht erfüllt sind, so ist das Gesuch um Genehmigung der Änderungen abzuweisen. Auch in diesem Verfahren können durch Auflagen und Bedingungen gravierende Mängel nicht behoben werden. Es widerspräche Art. 16 Abs. 1 und 3 HMG, wenn im Rahmen von Verfahren um Genehmigung von Änderungen der Fachinformation auf die Prüfung der Einhaltung der gesetzlichen Zulassungsvoraussetzungen – zu denen

auch die Anforderungen an die Fachinformation zählen – verzichtet und die Zulassung erteilt würde, ohne dass die Voraussetzungen erfüllt sind.

7.3 Das Institut hat die von der Beschwerdeführerin gewünschte Ergänzung der Fachinformation im Rahmen des ihm zustehenden Beurteilungsspielraums geprüft und ist dabei zu Recht zum Schluss gekommen, dass der Inhalt dieser Ergänzung nicht genehmigungsfähig ist (vgl. E. 6.1). Insbesondere hat es auf die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Präparates hingewiesen, welche ein nicht zu vernachlässigendes Sicherheitsrisiko für die öffentliche Gesundheit darstellen. Das Institut macht in seiner Vernehmlassung zu Recht geltend, dass der von der Beschwerdeführerin vorgeschlagene *local risk mitigation plan* nicht geeignet ist, diese potentielle Gefahr für die öffentliche Gesundheit auszuschliessen, zumal der Plan lediglich aufzeigen könnte, wie bestimmte Risiken überwacht werden sollen. Andere, allenfalls geeignete Auflagen oder Bedingungen werden nicht geltend gemacht und sind auch nicht ersichtlich. Eine Genehmigung des Gesuchs um Änderung der Fachinformation kommt daher auch unter Auflagen nicht in Betracht.