

Rechtssache C-602/19

Vorabentscheidungsersuchen

Eingangsdatum:

9. August 2019

Vorlegendes Gericht:

Verwaltungsgericht Köln (Deutschland)

Datum der Vorlageentscheidung:

9. Juli 2019

Klägerin:

Kohlpharma GmbH

Beklagte:

Bundesrepublik Deutschland

Verwaltungsgericht Köln

Beschluss

In dem verwaltungsgerichtlichen Verfahren
der Firma Kohlpharma GmbH, [OMISSIS] Merzig,

Klägerin,

[OMISSIS]

gegen

die Bundesrepublik Deutschland, [OMISSIS]

[OMISSIS]Beklagte,

wegen Arzneimittelrechts („Impromen 5 mg“)

hat die 7. Kammer des Verwaltungsgerichts Köln

[OMISSIS] beschlossen:

[Or. 2] Das Verfahren wird [OMISSIS] ausgesetzt.

Dem Gerichtshof der Europäischen Union werden gemäß Art. 267 Abs. 1 lit. a, Abs. 2 AEUV die folgenden Fragen zur Auslegung der Art. 34 und 36 AEUV vorgelegt:

1. Gebieten der in Art. 34 AEUV niedergelegte Grundsatz der Warenverkehrsfreiheit und die auf dieser Grundlage entwickelten Grundsätze des Parallelimports von Arzneimitteln die Zustimmung der nationalen Zulassungsbehörde zu einer Änderung der Angaben zur Dosierung eines parallelimportierten Arzneimittels auch dann, wenn die Bezugszulassung erloschen ist und die Änderung mit einer Übernahme der Angaben zu einem im wesentlichen wirkstoffgleichen inländischen Arzneimittel anderer Darreichungsform in Kombination mit den im Exportstaat zugelassenen Angaben für das parallelimportierte Arzneimittel begründet wird?
2. Kann die nationale Behörde vor dem Hintergrund der Art. 34 und 36 AEUV die Zustimmung zu einer solchen Änderung unter Hinweis darauf versagen, dass Parallelimporteure von der Verpflichtung zur Vorlage regelmäßiger Sicherheitsberichte befreit seien und mangels inländischer Bezugszulassung keine aktuellen Daten zur Nutzen-Risiko-Bewertung vorlägen, die fortbestehende inländische Zulassung eine andere Darreichungsform betreffe und sich gegenüber der Zulassung für die gleiche Darreichungsform im Exportstaat auf eine abweichende Wirkstoffkonzentration beziehe und zudem die Zusammenfassung zweier Darreichungsformen in den Informationstexten nicht denkbar sei?

Gründe

I.

1 Die Klägerin bringt auf der Grundlage des Urteils des Gerichtshofs vom 20.05.1976 – Rs. 104/75 – „De Peijper“ [EU:C:1976:67] zum freien Warenverkehr ein in Italien national zugelassenes Arzneimittel in Tablettenform im Wege des „Parallelimports“ in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr. [Or. 3]

2 Mit Bescheid vom 17.09.1990 erteilte das seinerzeitige Bundesgesundheitsamt (BGA) der Klägerin hierfür die Parallelimport-Zulassung für das verschreibungspflichtige Arzneimittel „Impromen 5 mg“ in der Darreichungsform „Tabletten“ und dem Wirkstoff „Bromperidol“ (Zulassungs-Nr. 226.50.00.00). Die Anwendungsgebiete waren mit „Bestimmte Psychoseformen, die einer Behandlung mit Neuroleptika bedürfen“ formuliert. Deutsche Bezugszulassung war die des wirkstoffgleichen Arzneimittels „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) Tabletten der Fa. Janssen GmbH/Neuss,

später Janssen-Cilag (Zulassungs-Nr. 1156.01.01). Der Parallelimport betraf das in Italien zugelassene (Zulassungs-Nr. 026017020) und im Verkehr befindliche Arzneimittel „impromen“-Tabletten der Firma Prodotti Formenti S.r.l – Milano (Inhaberin der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Firma Grunenthal Italia S.r.l.). Die Klägerin versicherte der deutschen Zulassungsbehörde gegenüber schriftlich, dass der Import ausschließlich das von diesem pharmazeutischen Unternehmer in Italien in den Verkehr gebrachte Arzneimittel betreffen werde. Die Parallelimport-Zulassung wurde unter dem Vorbehalt der Anpassung an künftige Änderungen der deutschen Bezugzulassung 1990 erteilt und 2002 verlängert. Die Texte der Gebrauchs- und Fachinformation wurden hierbei denen der Bezugzulassung angepasst. Ein 2005 gestellter weiterer Verlängerungsantrag blieb unbeschrieben.

3 In Deutschland war „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) in Tablettenform zuletzt ebenfalls zur Anwendung bei bestimmten Psychoseformen, die der Behandlung mit Neuroleptika bedürfen, zugelassen. Daneben wurde eine Zulassung für die Darreichungsform „Tropfen“ erteilt. Der Inhaber der Bezugzulassung verwendete zuletzt eine für beide Darreichungsformen kombinierte Fachinformation. Die letzte Charge dieses Arzneimittels in Tablettenform wurde nach den Angaben der Beklagten in Deutschland am 30.06.2007 in den Verkehr gebracht. Eine letzte Aktualisierung der Gebrauchs- und Fachinformation erfolgte hiernach am 20.04.2005. Seit dem 30.06.2010 ist die Bezugzulassung erloschen. Seither befindet sich in Deutschland nur noch eine Tropfenform dieses Präparats im Verkehr, während in Italien sowohl Tropfen als auch Tabletten von „impromen“ national zugelassen und im Verkehr sind. Nach unwidersprochenen Angaben der Beklagten besteht eine Zulassung für das Arzneimittel in Tablettenform außer in Italien in keinem anderen Mitgliedstaat der Union. [Or. 4]

4 In der Folgezeit zeigte die Klägerin dem BfArM Änderungen der Texte der Gebrauchs- und Fachinformation des streitgegenständlichen Arzneimittels in Umsetzung der Ergebnisse des Stufenplanbescheides „Antipsychotika“ an.

5 Mit Datum vom 30.11.2015 zeigte die Klägerin dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach § 29 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) u. a. Änderungen der Gebrauchs- und Fachinformation zur Dosierung des importierten Tablettenpräparats an. Unter 4.2 der Fachinformation war formuliert:

„Dosierung“

Die tägliche Dosis muss individuell ermittelt werden. Es sollte die niedrigste noch wirksame orale Initialdosis gegeben werden. Die optimale Erhaltungsdosis beträgt im Allgemeinen 1-10 mg, für die Einnahme einer kleineren bzw. bestimmten Menge an Bromperidol, steht die Darreichungsform IMPROMEN Tropfen (*zzt nicht im Sortiment der Kohlpharma) zur Verfügung (durchschnittlich 5 mg entspr. 1 Tablette) einmal täglich.

Titration

Da die antipsychotische Wirkung bereits 24 Stunden nach der Verabreichung beurteilt werden kann, kann die Titration bis zur effektiven Dosis auf einer Tag-zu-Tag-Basis erfolgen. Dies macht es möglich, die erwünschten Wirkungen innerhalb von ungefähr 3 Tagen zu erreichen.

Dosisanpassung

Die Dosis kann um maximal 10 mg pro Woche erhöht werden, wobei eine tägliche Maximaldosis von 50 mg nicht überschritten werden darf.

Wenn die gewünschte Wirkung eingetreten ist, wird die Dosis um 10 mg wöchentlich reduziert bis zur geringsten Dosis, die die gewünschte Wirkung aufrechterhält.

[OMISSIS]*Subakute und chronische Schizophrenie*

1x täglich 2-3 ml Lösung (entspr. 4-6 mg Bromperidol). Hierfür steht ggfs. die Darreichungsform IMPROMEN Tropfen (*zzt nicht im Sortiment der Kohlpharma) zur Verfügung bzw. bei einer Dosierung von 5 mg Bromperidol ist eine Tablette täglich einzunehmen.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis halbiert werden. [Or. 5]

Kinder und Jugendliche

[OMISSIS]

Art der Anwendung

IMPROMEN 5 mg Tabletten sollten in einer einzigen Tagesdosis, im Allgemeinen nach dem Abendessen, in der vom Arzt festgelegten Dosis, mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

[OMISSIS]“

6 Die Formulierungen der Gebrauchsinformation erfolgten entsprechend. Die Texte beruhen auf einer sinngemäßen Übernahme der aktuellen Dosierungsangaben für die in Deutschland zugelassenen Tropfen.

7 In Italien werden für Tropfen und Tabletten gemeinsame Texte verwendet. Dort heißt es in der Gebrauchsinformation:

„Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamnete le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è da 1 mg a 15 mg al giorno, con una dose media ottimale di 5 mg al giorno. Il medico stabilirà la dose adatta a lei, compatibilmente con la sua condizione e la sua reazione al trattamento.

Prenda le gocce o le compresse una volta al giorno.

Per Impromen gocce orali soluzione, la dose di 5 mg è equivalente a 11 gocce.“

Nach der klägerseits vorgelegten deutschen Übersetzung:

„Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt zwischen 1 mg und 15 mg, mit einer optimalen durchschnittlichen Tagesdosis von 5 mg. Ihr Arzt wird die für Sie passende Dosis bestimmen, in Relation zu Ihrer Verfassung und je nach Behandlungserfolg.

Nehmen Sie die Tropfen oder die Tabletten einmal täglich. [Or. 6]

Impromen Lösung, Tropfen zum Einnehmen: die Dosis von 5 mg entspricht 11 Tropfen.“

8 Mit Schreiben an die Klägerin vom 25.02.2016 teilte das BfArM mit, dass den angezeigten Änderungen zur Dosierung nach § 29 Abs. 2a AMG nicht zugestimmt werde. Bereits zuvor sei wiederholt mitgeteilt worden, dass die Parallelimport-Zulassung unter dem Vorbehalt ständiger Anpassung an die Bezugszulassung erteilt worden sei. Eine solche Anpassung sei bekanntermaßen seit Jahren nicht mehr möglich. Die Klägerin suche nun Abhilfe durch Übernahme der Texte für „Impromen Tropfen 2 mg/ml“ der Fa. Eumedica. Dies sei unmöglich, wie die mitgeteilten Texte deutlich zeigten. Denn bei den Tropfen sei ein Therapieeinstieg mit ½ ml = 1 mg möglich, während Tabletten lediglich mit 5 mg gestartet werden könnten. Die individuelle Dosisanpassung sei mit den Tabletten nicht in gleicherweise möglich. Zudem sei die Dosierung bei chronischer und subakuter Schizophrenie und für ältere Menschen mit Tabletten nicht zu realisieren. „Impromen Tropfen 2 mg/ml“ sei nicht die Bezugszulassung. Der Versuch einer Anpassung sei regulatorisch unmöglich.

9 Die Klägerin erhob hiergegen Widerspruch. Die Anpassung beziehe sich auf ein wirkstoffgleiches Produkt und beinhalte die Übertragung der Angaben für die Tropfen auf die Darreichungsform „Tablette“. Zudem obliege die Anwendung der Entscheidung des Arztes und es sei davon auszugehen, dass die Anwendung der Tabletten bei bereits eingestellten Patienten erfolge. Das Präparat stelle eine bedeutsame und etablierte Applikationsalternative dar.

10 Mit Widerspruchsbescheid vom 01.07.2016 wies das BfArM den Widerspruch der Klägerin als unbegründet zurück. Die Behörde verwies auf die

Begründung des Ausgangsbescheides. Ergänzend führte sie aus, dass die Klägerin durch den Verweis auf die andere Darreichungsform „Tropfen“ Verunsicherung entstehen lasse und die Compliance mindere. Dies sei gerade bei einem Arzneimittel zur Behandlung der Schizophrenie mit dem Gebot der Arzneimittelsicherheit nicht vereinbar.

11 Die Klägerin hat am 01.08.2016 Klage erhoben. **[Or. 7]**

12 Die angezeigte Formulierung beruhe auf einer Heranziehung des deutschen Textes und einem Abgleich mit den italienischen Texten für „Impromen Tabletten“. Hierbei seien auch Warnhinweise des Herstellers des in Deutschland in Tropfenform zugelassenen Arzneimittels übernommen worden. Das BfArM sei zu einer Zustimmung zur Änderungsanzeige verpflichtet und könne nicht darauf verweisen, dass die Dosierung der Tabletten bei Therapieeinstieg um das 5-fache höher sei als bei Tropfen. Die Standarddosierung sei bei beiden Darreichungsformen mit 5 mg/Tag gleich. Für kleinere Mengen werde ausdrücklich auf die in Deutschland erhältlichen Tropfen verwiesen. Die jeweilige Dosierung obliege dem Arzt, der – sollte eine genauere Dosierung erforderlich sein – möglicherweise die Tropfen verordne.

13 Die Verweigerung der Zustimmung sei auch deshalb nicht nachvollziehbar, weil sie zur Folge habe, dass das Produkt mit veralteten Texten im Verkehr sei. Sie – die Klägerin – sei ihrer Verantwortung gerecht geworden, indem sie die in Italien verwendeten Texte der Gebrauchsinformation an die strengeren Vorgaben der Tropfen in Deutschland angepasst habe. Offenbar halte die Behörde nach dem Wegfall der Bezugszulassung die Tabletten insgesamt für bedenklich.

14 Eine individuelle Dosierung sei auch mit den Tabletten möglich, da diese über eine Bruchrille verfügten. Da sich die Wirkweise von Tropfen und Tabletten nicht unterscheiden, werde in Italien eine gemeinsame Gebrauchsinformation verwendet. Zudem sei durch die Rechtsprechung des EuGH anerkannt, dass ein Erlöschen der Bezugszulassung nicht zum Erlöschen der erteilten Parallelimport-Zulassung führe. Es sei vielmehr am Parallelimporteure, die notwendigen Anpassungen vorzunehmen und sich entsprechend sachkundig zu machen.

15 Die Klägerin hat im vorliegenden Verfahren beantragt,

die Beklagte unter Aufhebung des Bescheides des BfArM vom 25.02.2016 in der Gestalt des Widerspruchsbescheides vom 01.07.2016 zu verpflichten, der Änderungsanzeige vom 30.11.2015 zur Dosierung zuzustimmen.

16 Die Beklagte hat beantragt,

die Klage abzuweisen. **[Or. 8]**

17 Sie tritt dem Vorbringen der Klägerin entgegen und führt aus: Der Vertrieb des Arzneimittels entspreche nicht mehr dem Zulassungsmodell des Parallelimports. Die Zulassung des parallelimportierten Arzneimittels sei unter

dem Vorbehalt der Anpassung an künftige Änderungen der Bezugszulassung erteilt worden. Die angezeigte Änderung könnte keine solche Anpassung sein, da eine Bezugszulassung nicht mehr existiere. Eine Parallele zu den in Deutschland zugelassenen Tropfen bestehe nicht. Das Produkt „Impromen Tropfen, 2 mg/ml Lösung“ (Zulassungsnummer 1156.00.02) habe eine völlig andere Darreichungsform und damit auch eine andere Dosierung. Auch im Parallelimport führe der Wechsel der Darreichungsform zur Neuzulassungspflicht nach § 29 Abs. 3 Satz 1 Nr. 2 AMG. Zudem wiesen die in Italien verwendeten Informationstexte und die für die Tropfen in Deutschland verwendeten Texte erhebliche Unterschiede auf. Auch seien die Konzentrationen des Wirkstoffs bei den Tropfen unterschiedlich. Während sie bei der italienischen Zulassung 10 mg/ml betrage, seien es bei der deutschen 2 mg/ml. Schließlich sei die Zusammenfassung zweier Darreichungsformen in einer Gebrauchsinformation nicht denkbar.

18 Die individuelle Dosisanpassung sei mit den Tabletten unmöglich und werde auch durch die vorhandene Bruchrille nicht gewährleistet, zumal keine Daten zu Bruchfestigkeit und Teilungsgenauigkeit existierten. Da Parallelimporteure gemäß § 63d Abs. 6 Satz 2 AMG von der Verpflichtung zur Vorlage regelmäßiger Sicherheitsberichte (PSUR) befreit seien, lägen für das Präparat in Tablettenform auch keine aktuellen Daten zur Nutzen-Risiko-Bewertung vor.

19 In der mündlichen Verhandlung am 09.07.2019 haben die Beteiligten ihre unterschiedlichen Auffassungen bekräftigt.

20 [OMISSIS] [Or. 9]

II.

21 Das Verfahren ist auszusetzen und gemäß Art. 267 Abs. 1 lit. a), Abs. 2 AEUV dem Gerichtshof der Europäischen Union zur Auslegung der Reichweite des Art. 34 AEUV unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Gerichtshofs zu den Voraussetzungen der Zulassungen des Parallelimports von Arzneimitteln im Wege der Vorabentscheidung vorzulegen.

22 Die Klägerin verfügt über eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) als zuständiger Bundesoberbehörde im vereinfachten Verfahren erteilte Parallelimport-Zulassung für das Arzneimittel „Impromen 5 mg“ Tabletten. Diese wurde unter dem Vorbehalt des Anpassens an künftige Änderungen der inländischen Bezugszulassung erteilt. Diese ist jedoch seit dem 30.06.2010 erloschen.

23 Der Gerichtshof hat wiederholt ausgeführt, dass sich aus Art. 34 AEUV ergibt, dass ein Mitgliedstaat den Parallelimport eines Arzneimittels nicht behindern darf, indem er den Einführer verpflichtet, dieselben Erfordernisse wie die zu beachten, die für Unternehmen gelten, die für ein Arzneimittel erstmals eine Genehmigung für ein Inverkehrbringen beantragen.

24 Der Gerichtshof hat ferner entschieden, dass der Bestand der Parallelimport-Zulassung grundsätzlich vom weiteren Bestand der inländischen Bezugszulassung unabhängig ist. Mit dem Grundsatz des freien Warenverkehrs unvereinbar ist danach eine nationale Regelung, wonach das Erlöschen der Zulassung für ein Bezugsarzneimittel auf Antrag ihres Inhabers dazu führt, dass die Parallelimport-Zulassung automatisch erlischt (Urteil vom 10.09.2002 – Rs. C-172/00 – Ferring [EU:C:2002:474], Urteil vom 08.05.2003 – C-15/01 – [Paranova Läkemedel u.a., EU:C:2003:256], Rn. 46). Angesprochen sind damit in erster Linie der Fall des Verzichts auf die Bezugszulassung oder der hier einschlägige Fall ihres Erlöschens infolge Zeitablaufs. Dies gilt jedoch nur dann, wenn die Einfuhr des parallel zugelassenen Arzneimittels nicht den wirksamen Schutz des Lebens und der Gesundheit von Menschen im Sinne des Art. 36 AEUV beeinträchtigt (zuletzt für den Fall des Parallelimports eines Generikums: Urteil vom 03.07.2019 – C-387/18 – [Delfarma, EU:C:2019:556]). **[Or. 10]**

25 Für eine Gefahr für den wirksamen Schutz des Lebens und der Gesundheit von Menschen im Sinne des Art. 36 AEUV sieht das vorliegende Gericht derzeit keine hinreichenden Anhaltspunkte. Die Beklagte hat darauf verwiesen, dass das Dosierungsschema für die Tropfen Vorgaben enthalte, die mit Tabletten nicht erzielbar seien. Zudem hat sie hervorgehoben, dass Parallelimporteure von der Verpflichtung der Vorlage regelmäßiger Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) entbunden seien und sich die in Deutschland zugelassenen Tropfen in der Wirkstoffkonzentration von den in Italien zugelassenen Tropfen unterschieden.

26 Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach den Möglichkeiten und Voraussetzungen der Änderung einer Parallelimport-Zulassung nach Erlöschen der inländischen Bezugszulassung. Nach Auffassung des vorlegenden Gerichts sind derartige Änderungen nicht von vornherein ausgeschlossen und nach den gleichen Maßstäben zu bewerten, die für die Erteilung einer Parallelimport-Zulassung gelten. Sie dürften abzulehnen sein, wenn einer der in Art. 26 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Versagungsgründe vorliegt. Da jedoch eine Bezugszulassung im Inland fehlt, ist fraglich, nach welchen Kriterien eine nachgelagerte Änderung durch den Parallelimporteur begründet werden kann.

27 Die Klägerin des vorliegenden Verfahrens begründet die Änderung der Dosierungsangaben für die parallelimportierten Tabletten mit einer teilweisen Übernahme der Angaben zu den in Deutschland weiterhin zugelassenen Tropfen und einem Abgleich mit den Texten der in Italien zugelassenen Tabletten. Dieses Vorgehen wird von der Beklagten abgelehnt, da es dem regulatorischen Konzept des Parallelimports widerspreche.

28 Hierbei wendet die Zulassungsbehörde auf die Änderung der Parallelimport-Zulassung die nationale Vorschrift des § 29 Abs. 2a AMG an. Diese lautet:

„Eine Änderung

1. der Angaben nach den §§ 10,11 und 11a über die Dosierung, die Art oder die Dauer der Anwendung, die Anwendungsgebiete, soweit es sich nicht um die Zufügung einer oder Veränderung in eine Indikation handelt, die einem anderen **[Or. 11]** Therapiegebiet zuzuordnen ist, eine Einschränkung der Gegenanzeigen, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
2. der wirksamen Bestandteile, ausgenommen der arzneilich wirksamen Bestandteile,
3. in eine mit der zugelassenen vergleichbaren Darreichungsform,
- 3a. **[OMISSIS]**
4. im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Darreichungsform, der Spezifikation oder des Verunreinigungsprofils des Wirkstoffs oder des Arzneimittels, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können, **[OMISSIS]**
5. der Packungsgröße und
6. **[OMISSIS]**,
darf erst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat. **[OMISSIS]** Die Zustimmung gilt als erteilt, wenn der Änderung nicht innerhalb einer Frist von drei Monaten widersprochen worden ist.“

29 § 11 Abs. 1 Nr. 4 AMG lautet:

„Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind und die nicht**[OMISSIS]**von der Zulassungspflicht freigestellt sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur mit einer Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die die Überschrift „Gebrauchsinformation“ trägt sowie folgende Angaben in der nachstehenden Reihenfolge allgemein verständlich in deutscher Sprache, in gut lesbarer Schrift und in Übereinstimmung mit den Angaben nach § 11a enthalten muss: **[Or. 12]**

4. die für eine ordnungsgemäße Anwendung erforderlichen Anleitungen über
 - a) Dosierung,
 - b) Art der Anwendung,
 - c) Häufigkeit der Verabreichung, erforderlichenfalls mit Angabe des genauen Zeitpunkts, zu dem das Arzneimittel verabreicht werden kann oder muss,

sowie, soweit erforderlich und je nach Art des Arzneimittels,

- d) Dauer der Behandlung, falls diese festgelegt werden soll,
- e) Hinweise für den Fall der Überdosierung, der unterlassenen Einnahme oder Hinweise auf die Gefahr von unerwünschten Folgen des Absetzens,
- f) Die ausdrückliche Empfehlung, bei Fragen zur Klärung der Anwendung den Arzt oder Apotheker zu befragen;

...“

30 § 11a Abs. 1 Satz 1, Satz 2 Nr. 4 lit. b AMG lautet:

„Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten, Apothekern [OMISSIS] für Fertigarzneimittel, die der Zulassungspflicht unterliegen oder von der Zulassung freigestellt sind, [OMISSIS], auf Anforderung eine Gebrauchsinformation für Fachkreise (Fachinformation) zur Verfügung zu stellen. Diese muss die Überschrift „Fachinformation“ tragen und folgende Angaben in gut lesbarer Schrift in Übereinstimmung mit der im Rahmen der Zulassung genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der nachstehenden Reihenfolge enthalten:

...

4. klinische Angaben

...

- b) Dosierung und Art der Anwendung bei Erwachsenen und, soweit das Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern bestimmt ist, bei Kindern, [Or. 13]

...“

31 Will die Behörde die Zustimmung zu einer Änderungsanzeige versagen, ist sie für das Vorliegen von Ablehnungsgründen darlegungs- und beweispflichtig [OMISSIS].

32 Maßstab der Entscheidung sind hierbei die in § 25 Abs. 2 Satz 1 AMG aufgezählten Versagungsgründe einer Zulassung. Nrn. 1 und 2 der Vorschrift lauten wie folgt:

„Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen, einschließlich solcher Unterlagen, die auf Grund einer Verordnung der Europäischen Gemeinschaft oder der Europäischen Union vorzulegen sind, unvollständig sind,
 2. das Arzneimittel nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist oder das andere wissenschaftliche Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 nicht dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht,
 3. ...“.
- 33** Die aus dem Beschlusstenor ersichtlichen und im vorliegenden Rechtsstreit entscheidungserheblichen Fragen sind aus der bisherigen Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Union und durch Auslegung der Art. 34 und 36 AEUV unter Berücksichtigung der Richtlinie 2001/83/EG nicht hinreichend sicher zu beantworten und folglich dem Gerichtshof zu Vorabentscheidung vorzulegen.

[OMISSIS]