

Vejledning nr. **x** af **xx/xx** 2017 om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler

1. Indledning
 2. Ansøgningen
 3. Lægemiddelstyrelsens behandling af ansøgninger
 4. Gebyr
 5. Markedsføring af lægemidler ved variationer, herunder implementeringsproces
 6. Markedsføring af lægemidler ved administrative variationer, herunder implementeringsproces
 7. Anmeldelse til Medicinpriser
 8. Ændret komposition
 9. Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser
 10. Nyt varenummer
 11. Særlige forhold
 12. Ikrafttrædelsesbestemmelser
-

1. Indledning

Ved variationer forstås enhver ændring af betingelserne i afgørelsen om udstedelse af en markedsføringstilladelse, samt enhver ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for en tilladelse til at markedsføre et lægemiddel.

Ifølge lægemiddellovens § 26, stk. 1, skal indehaveren af en markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen ansøge om godkendelse af en ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen, i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 1234/2008 om behandling af ændringer af betingelser i markedsføringstilladelser for lægemidler til mennesker og veterinærlægemidler (variationsansøgning). Efter godkendelse af en variation skal ændringen implementeres inden for en given frist. Implementeringen skal omfatte alle de pakningsstørrelser, der er omfattet af godkendelsen, herunder pakninger der aktuelt ikke er markedsført.

EU-kommissionen har med forordning nr. 1234/2008 (variationsforordningen), som senest ændret ved forordning (EU) nr. 712/2012, fastlagt regler for variationer af markedsføringstilladelser udstedt efter den centrale procedure (CP), den decentrale procedure (DCP), proceduren om gensidig anerkendelse (MRP) og tilladelser udstedt efter den rent nationale procedure.

Vejledningens anvendelsesområde

Denne vejledning omfatter variationer af markedsføringstilladelser udstedt i henhold til lægemiddellovens § 8, stk. 1, herunder tilladelser til markedsføring af naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler. Det vil sige, at vejledningen omfatter tilladelser, der er udstedt efter den decentrale procedure, proceduren for gensidig anerkendelse og den rent nationale procedure.

Vejledningen omfatter endvidere variationer af registreringer af traditionelle plantelægemidler, udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter den rent nationale procedure, jf. bekendtgørelse om naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler § 17, samt traditionelle plantelægemidler, som er godkendt efter MRP og DCP proceduren.

For traditionelle plantelægemedler skal der søges om variationer i henhold til lovgivningen på lige fod med plantelægemedler, for hvilke der er udstedt en markedsføringstilladelse. Med hensyn til variationer sidestilles en registrering således med en markedsføringstilladelse. Tilsvarende sidestilles dokumentationskrav til traditionelle plantelægemedler (*traditional herbal medicinal products*) med dokumentationskrav til plantelægemedler godkendt som naturlægemedler (*herbal medicinal products*). Når der i Kommissionens vejledning om klassifikation er anført specifikke krav til "herbal medicinal product", gælder dette alle lægemidler, hvor de aktive bestanddele er en vegetabilsk droge/drogetilberedning.

For homøopatiske lægemidler gælder tilsvarende, at enhver ændring af betingelserne i afgørelsen om registrering, samt enhver ændring i de dokumenter, der ligger til grund for registreringen, skal søges som variationer.

Denne vejledning omfatter derimod ikke variationer, der alene angår markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den centrale procedure, jf. forordning 726/2004, medmindre der er tale om en variation, der vedrører introduktion eller udvidelse af opbevaringstid for dosisdispensering.

Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes supplerende oplysninger om variationer. Oplysningerne består dels af links til guidelines og lignende, og dels af spørgsmål og svar vedrørende variationer. Oplysningerne bliver løbende opdateret, og det anbefales, at man gør sig bekendt med de relevante oplysninger, før der ansøges om godkendelse af en variation.

Variationstyper

Variationer inddeles i 4 typer; type IA, type IB, type II og udvidelser af markedsføringstilladelser (line extensions).

Variationer af type IA er mindre ændringer, der kun har en minimal indvirkning eller slet ingen indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og/eller effekt. Type IA variationer kan implementeres uden forudgående godkendelse af Lægemiddelstyrelsen, men skal meddeles Lægemiddelstyrelsen senest 12 måneder efter implementeringen. Dog skal visse variationer af type IA af administrative hensyn meddeles til Lægemiddelstyrelsen umiddelbart efter implementeringen. Disse variationer af type IA har suffikset "IN" (IN = immediate notification). At indehaveren af tilladelsen skifter adresse er et eksempel på en sådan ændring.

En "annual report" er en meddelelse (notifikation) om implementering af en eller flere type IA-varianter, og en "annual report" kan også indeholde en eller flere a-grupperinger.

Variationer af type IB er mindre ændringer, som hverken er en ændring af type IA, type II eller en udvidelse af markedsføringstilladelse.

Variationer af type II er større ændringer, der ikke er udvidelser, og som kan have væsentlig indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og/eller virkning.

For variationer af type IB og type II gælder, at implementering af variationerne kræver en forudgående godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen. For type IB gælder dog enkelte undtagelser ved decentral procedure og gensidig anerkendelse, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 2, se nærmere herom under vejledningens punkt 5.

Udvidelser af markedsføringstilladelser betragtes pr. definition som variationer, men en ansøgning om udvidelse vurderes efter proceduren for en ny ansøgning om en markedsføringstilladelse. De ændringer, der betragtes som udvidelser, er udtømmende beskrevet i variationsforordningens bilag I.

I variationsforordningens bilag II findes en ikke-udtømmende liste over ændringer, der skal klassificeres som type IA og type II variationer, og i "*Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures*" (klassificeringsguidelinen) har Kommissionen klassificeret en række variationer inden for typerne IA, IB og II. Denne guideline indeholder bl.a. oplysninger om, hvilke betingelser, der forudsættes opfyldt ved de enkelte klassificeringer, samt hvilken dokumentation, der skal vedlægges ved ansøgning.

Variationer, som ikke er klassificeret

Variationer, der ikke er klassificeret i variationsforordningens klassificeringsguideline, skal som udgangspunkt automatisk klassificeres som type IB (type IB pr. default), medmindre variationer kan have væsentlig indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og/eller virkning. Før ansøgning om godkendelse af en ikke klassificeret variation kan ansøger i henhold til forordningens artikel 5 vælge at anmode følgende myndigheder om en anbefaling til klassificering af ændringen:

- Lægemiddelstyrelsen, hvis der er tale om en ren national markedsføringstilladelse.
- Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, hvis der er tale om en markedsføringstilladelse udstedt via MRP- eller DCP-proceduren.

Proceduren for en sådan anmodning er bl.a. beskrevet i Koordinationsgruppens (CMD) vejledninger, og ansøgningsskemaet kan hentes via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. På Koordinationsgruppens hjemmeside findes endvidere en liste over variationer, der i forvejen er blevet klassificeret på anmodning fra ansøger eller en medlemsstat. I denne forbindelse skal det bemærkes, at en ændring, der som udgangspunkt ikke er klassificeret i variationsforordningens klassificeringsguideline, kun kan klassificeres som en type IA-variation, såfremt det sker efter anbefaling, jf. ovenfor.

Definitionen af "samme markedsføringstilladelse" og "samme indehaver"

I forhold til variationer omfatter betegnelsen "samme markedsføringstilladelse" alle former og styrker af et givent lægemiddel (et D.Sp.nr.), og betegnelsen "samme indehaver" omfatter ansøgere, som tilhører samme moderselskab eller gruppe af virksomheder, samt ansøgere, der har indgået aftale om fælles markedsføring af det berørte lægemiddel.

2. Ansøgningen

En variationsansøgning skal bestå af et udfyldt ansøgningsskema og tilhørende nødvendig dokumentation.

Ansøgningen indsendes til:

Lægemiddelstyrelsen

Lægemidlers Godkendelse og Tilgængelighed, Workflow
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Ansøgningsskema (eAF) kan hentes i PDF-format på det europæiske lægemiddelagenturs hjemmeside. For variationer til nationalt godkendte lægemidler kan skemaet udfyldes på dansk eller engelsk, mens det for variationer til lægemidler godkendt efter MRP- eller DCP skal udfyldes på engelsk.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes en henvisning til forklarende noter om, hvordan ansøgningsskemaet skal udfyldes samt information om elektronisk ansøgning.

Enkeltstående ansøgning, gruppering eller worksharing

Der kan som hovedregel kun ansøges om Lægemiddelstyrelsens godkendelse af én variation pr. ansøgningsskema. Dette udgangspunkt kan fraviges ved grupperinger og ved worksharing, hvor samtlige ændringer anføres på samme skema.

Gruppering er en mulighed jf. artikel 7 i variationsforordningen og kan foretages:

- 1) Hvis de samme mindre ændringer af type IA af betingelserne i en eller flere markedsføringstilladelser med samme indehaver, meddeles samtidig til Lægemiddelstyrelsen, eller hvis flere ændringer af type IA af betingelserne i én markedsføringstilladelse meddeles samtidig til Lægemiddelstyrelsen, kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema (såkaldt "a-gruppering").
- 2) Hvis der samtidigt ansøges om flere ændringer af betingelserne i samme markedsføringstilladelse, og ændringerne i øvrigt opfylder mindst en af de betingelser, der er opført i bilag III til variationsforordningen eller er aftalt med relevant myndighed, kan disse ændringer anføres på samme ansøgningsskema (såkaldt "b-gruppering"). Denne form for gruppering er karakteriseret ved, at mindst én af de grupperede variationer er af

type IB, type II eller en udvidelse af markedsføringstilladelsen. En b-gruppering behandles efter proceduren for den højeste variation i gruppen. Såfremt en b-gruppering eksempelvis indeholder 2 variationer af type IB og 3 af type IA, følges proceduren for behandling af type IB-variationer. Hvis samme gruppering tillige indeholder en variation af type II, følges proceduren for behandling af type II-variationer.

3) Hvis der samtidigt ansøges om én eller flere ændringer af betingelserne i flere rent nationale markedsføringstilladelser med samme indehaver udstedt af Lægemiddelstyrelsen, kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema ("såkaldt b-gruppering").

Variationer af rent nationale markedsføringstilladelser kan ikke søges grupperet sammen med variationer af tilladelser udstedt efter MRP- eller DSP-proceduren.

Behandlingen af grupperede ansøgninger afsluttes af Lægemiddelstyrelsen med én afgørelse, hvori der tages stilling til samtlige variationer i gruppen. Afgørelsen kan indeholde både godkendelser og afslag. Dette gælder også ved b-grupperinger i worksharing (arbejdsdeling).

Proceduren for worksharing kan anvendes, når ansøgeren ønsker at foretage en ændring af type IB, type II eller en b-gruppering, og ændringen/ændringerne omfatter flere markedsføringstilladelser med den samme indehaver. Worksharing kan indeholde MRP/DCP/CP/Nationale variationer. Hvis ændringerne alene vedrører nationale markedsføringstilladelser udstedt af Lægemiddelstyrelsen, er worksharing dog ikke en mulighed, men ændringerne kan dog søges som en gruppering, forudsat at det sker efter aftale med Lægemiddelstyrelsen. Det er ikke en forudsætning for worksharing, at de berørte lægemidler har et harmoniseret dossier og/eller produktresumé, men det er et krav, at behandlingen af ansøgningen ikke, eller kun i begrænset omfang, indebærer behov for produktspecifikke vurderinger. Proceduren kan ikke anvendes ved b-grupperinger, der indeholder en ansøgning om udvidelse af en markedsføringstilladelse.

Ét lægemiddel, flere ansøgninger

Hvis der for ét lægemiddel er indsendt flere ansøgninger for samme lægemiddelform eller flere ansøgninger, som er relateret til hinanden, skal det anføres i ansøgningsskemaet under punktet "OTHER APPLICATIONS", således at ansøgningerne kan behandles samlet.

Under punkterne "PRECISE SCOPE AND BACKGROUND FOR CHANGE AND JUSTIFICATION FOR GROUPING, WORKSHARING AND CLASSIFICATION OF UNFORSEEN CHANGES" samt "PRESENT" og "PROPOSED" skal der altid gives en præcis beskrivelse af, hvad ansøgningen omhandler, hvad der er gældende status, og hvad der ønskes godkendt. Ved en grupperet ansøgning skal det under førstnævnte punkt tillige retfærdiggøres, at de enkelte variationer kan grupperes.

Vedlagt udkast til opdateret produktresumé samt indlægsseddel og mærkning

For variationer, der medfører ændringer i produktresuméet, skal udkastet til det opdaterede produktresumé vedlægges i et elektronisk og redigerbart format (Word). Det samme gælder de tilhørende udkast til opdateret

indlægsseddel og mærkning, når variationen medfører ændringer i disse. Dokumenterne skal vedlægges i annoteret og renskrevet udgave.

Der findes kun ét godkendt produktresumé med tilhørende indlægsseddel og mærkning. Hvis der for et lægemiddel indsendes flere variationer, som behandles samtidig, og som ændrer ved produktinformationen, skal man for hver enkel variation gå ud fra det til en hver tid godkendte produktresumé og den tilhørende indlægsseddel og mærkning. I umiddelbar forlængelse af, at en af variationerne er blevet godkendt, er det således ansøgers ansvar at indsende et konsolideret produktresumé, indlægsseddel og mærkning for de variationer, som fortsat er underlagt en igangværende procedure. Hermed sikres, at produktinformationen bliver harmoniseret på tværs af variationerne.

I visse tilfælde påvirker variationen alene indholdet i produktresuméet og ikke i indlægssedlen eller mærkningen, og der kan være tale om variationer, som ikke skal anmeldes til Medicinpriser. I disse tilfælde opdaterer Lægemiddelstyrelsen som udgangspunkt produktresuméet på det tidspunkt, som ansøger har anført i ansøgningsskemaet, som datoen for ændringens implementering.

Øvrige bilag

Relevante erklæringer udfyldes under punktet "Declaration of the Applicant" i ansøgningsskemaet, og det skal endvidere understreges, at punktet "Main Signatory" altid skal udfyldes, hvis følgebrevet ikke indeholder original underskrift.

Der gøres opmærksom på, at alle type II variationer skal vedlægges opdateret Summary (for eksempel Quality overall Summary), ekspertrapport eller ekspertudtalelse, samt expert CV.

3. Lægemiddelstyrelsens behandling af ansøgninger

I variationsforordningen er der fastsat sagsbehandlingstider for de forskellige variationstyper. Generelt kan det oplyses, at sagsbehandlingstiden beregnes fra procedurestart til Lægemiddelstyrelsens endelige afgørelse, og for type IB- og type II-variationer medregnes ikke den tid, som ansøger anvender til at besvare forespørgsler fra Lægemiddelstyrelsen. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside er der mere information om sagsbehandlingstiderne.

Valide ansøgninger vedrørende variationer af type IA vil blive godkendt i forbindelse med kvittering for modtagelse.

Ansøgninger vedrørende variationer af type IA, der ikke er valide ved modtagelsen, vil ikke blive godkendt.

Manglende godkendelse af variationer, der er implementeret før ansøgning kan bl.a. indebære, at indehaveren af den berørte markedsføringstilladelse skal sørge for, at tilstanden før implementeringen genetableres.

Hvis Lægemiddelstyrelsen efter vurdering af en ansøgning vedrørende variationer af type IB eller type II ønsker yderligere information, er der mulighed for at indsende supplerende materiale. Det betyder bl.a., at der gives afslag på ansøgningen, hvis Lægemiddelstyrelsen ikke har modtaget det relevante supplerende materiale inden for en given frist, medmindre særlige grunde taler for at forlænge svarfristen. En eventuel forlængelse af tidsfristen kan kun finde sted efter aftale med Lægemiddelstyrelsen.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside er der adgang til yderligere information herunder CMD's vejledninger, som bl.a. indeholder oplysninger om sagsbehandling og tidsplaner for alle procedurer, herunder worksharing.

4. Gebyr

Lægemiddelstyrelsen opkræver gebyr for behandling af variationsansøgningen. Opkrævningen sker i henhold til gældende bekendtgørelse om gebyrer for lægemidler m.v. (gebyrbekendtgørelse).

Gebyrer beregnes af Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med bilag 1 til gebyrbekendtgørelsen og opkræves i forbindelse med Lægemiddelstyrelsens modtagelse af ansøgninger.

Af gebyrbekendtgørelsen fremgår det, at den, der på en gang ansøger om Lægemiddelstyrelsens godkendelse af samme ændring for flere former og styrker inden for samme markedsføringstilladelse, jf. § 1, stk. 1, nr. 7, betaler fuldt gebyr for den første variation og reduceret gebyr for hver af de øvrige variationer, hvis ansøgningen maksimalt medfører én faglig vurdering.

Som udgangspunkt opkræver Lægemiddelstyrelsen således mindst ét fuldt gebyr pr. variation pr. D.Sp.nr., og reducerede gebyrer for samme variation af øvrige former og styrker under samme D.Sp.nr., der er imidlertid undtagelser herfra.

Lægemiddelstyrelsen udsteder en faktura efter ansøgningen er modtaget og registreret. Som hovedregel sender Lægemiddelstyrelsen fakturaen til den virksomhed, der er angivet i ansøgningsskemaet som modtager af fakturaen. Det er ikke muligt at betale forud, eksempelvis via en bankoverførsel.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes yderligere information om gebyrer, herunder principperne for fastsættelse af reducerede gebyrer.

Rettidig betaling af årsafgift indebærer, at lægemidlet betragtes som markedsført i forhold til den såkaldte "Sunset Clause", jf. den gældende lov om lægemidler § 28.

5. Markedsføring af lægemidler ved variationer, herunder implementeringsproces

Ved implementering af variationen forstås det tidspunkt, hvor pakninger med den opdaterede mærkning leveres til grossist. Variationen skal implementeres samtidig for lægemidlets mærkning og indlægsseddel.

Hvis ændringen skal anmeldes til Medicinpriser via DKMANet, betragtes den som implementeret fra det tidspunkt, hvor anmeldelsen er trådt i kraft. Ved anmeldelsen informerer indehaver af markedsførings tilladelsen eller denne repræsentant Medicinpriser om variationen og tilkendegiver samtidig at være parat til at markedsføre de første pakninger med den godkendte ændring.

Alle ændringer af en tilladelse til at markedsføre et lægemiddel, som indebærer en ændring af mærkning og/eller indlægsseddel, skal som udgangspunkt være implementeret senest 1 år efter Lægemiddelstyrelsens godkendelse af/påbud om at foretage ændringen. Den 1-årige frist forudsætter dog, at

- det af den eksisterende indlægsseddel (i pakningerne) fremgår, at den nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk, og
- den opdaterede indlægsseddel er uploadet på www.indlaegsseddel.dk senest 3 måneder efter godkendelsen af variationen.

Er de to betingelser ikke opfyldt skal ændringer af mærkning og indlægsseddel være implementeret senest 6 måneder efter godkendelsen af variationen.

Lægemiddelstyrelsen kan dog altid konkret fastsætte en kortere eller længere frist for implementering af ændring af mærkning og indlægsseddel. Hvor ændringen i produktresuméet omfatter forhold vedrørende sikkerheden for anvendelsen af lægemidlet, vil det af Lægemiddelstyrelsens afgørelse fremgå, om indlægsseddel skal ændres umiddelbart, samt om der er krav om tilbagetrækning.

Lægemiddelstyrelsen har endvidere fastsat særlige processer for godkendelse- og implementering af visse administrative variationer. Se nærmere herom i afsnit 6 om visse administrative variationer.

Det er som nævnt oven for en betingelse, at det af indlægssedlen fremgår, at nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk. Det anbefales, at denne oplysning fremgår af indlægssedlen for lægemidler til mennesker mellem afsnittene "Læs denne indlægsseddel grundigt" og "Oversigt over indlægssedlen". For indlægssedlen for lægemidler til dyr anbefales det, at oplysningen fremgår mellem indlægssedlens overskrift og afsnittet med navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH). Lægemiddelstyrelsen har ikke fastsat en standardsætning for oplysningen.

Det skal dog bemærkes, at ved ændringer af type IA kan MAH implementere ændringer i mærkning og indlægsseddel, inden variationen er godkendt, og der er fremsendt opdateret produktresumé, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 1. Tilsvarende kan MAH, hvor der er tale om en ændring af type IB og hvor Danmark er berørt medlemsstat i en procedure om gensidig anerkendelse eller en decentral procedure, implementere ændringer i mærkning og indlægsseddel i overensstemmelse med referencemedlemsstatens

meddelelse om godkendelse, inden Lægemiddelstyrelsen har fremsendt opdateret produktresumé, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 2.

6. Markedsføring af lægemidler ved visse administrative variationer, herunder implementeringsproces

Administrative variationer vedrører ikke selve lægemidlet, men derimod de administrative oplysninger, der fx fremgår af lægemidlets produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel. Der gør sig særlige forhold gældende for visse af de administrative variationer. Det gælder ændring af lægemiddelnavn, skift af markedsføringstilladelsesindehaver (MAH), ændringer vedrørende repræsentant samt ændring af MAH's navn og adresse.

I de følgende afsnit er processen i forbindelse med disse administrative variationer præciseret, herunder hvorledes implementeringen af variationen skal foregå.

Ændring af navn eller adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen eller repræsentanten (type IAIN)

En ændring af indehaveren af markedsføringstilladelsens (MAH) adresse er en variation af type IAIN. Det samme gælder en ændring af MAH's navn.

En ændring af navn og/eller adresse på en repræsentant er ikke omfattet af variationsforordningen. Af praktiske hensyn er det i Danmark besluttet at behandle disse repræsentantændringer på samme måde som en ændring af navn og/eller adresse på MAH, og derfor behandles de som type IAIN-varianter.

Dette gøres for at sikre, at Lægemiddelstyrelsen har opdateret viden om, hvem MAH har udpeget som repræsentant, da det er denne, som Lægemiddelstyrelsen kommunikerer med, samt for at sikre den nødvendige opdatering af produktresuméets oplysninger om repræsentant.

Variationer af type IAIN skal meddeles til Lægemiddelstyrelsen senest umiddelbart efter implementeringen. Dette sker ved en notificering til Lægemiddelstyrelsen.

Som dokumentation for adresseændringen kan virksomheden sammen med variationsansøgningen indsende en kopi af dens anmodning om adresseflytning til Erhvervsstyrelsen. Kopi af flytteaccepten fra Erhvervsstyrelsen vil også være tilstrækkelig dokumentation.

Medmindre de berørte pakninger ikke tidligere har været anmeldt til Medicinpriser, skal de nævnte ændringer anmeldes til Medicinpriser via DKMANet. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid. Med denne anmeldelse signalerer MAH, at man er parat til at markedsføre de nye pakninger på markedet og dermed

implementere variationen. Lægemiddelstyrelsen vil på baggrund af anmeldelsen opdatere produktresuméet og Lægemiddelstyrelsens øvrige registrerede data, der påvirkes af ændringen.

Fra tidspunktet, hvor anmeldelsen til Medicinpriser træder i kraft, løber der en 2-årig implementeringsperiode. I denne periode kan der, inden for det pågældende D.Sp.nr., både frigives nye og gamle pakninger på det danske marked. For hver implementering af en ny lægemiddelpakning signalerer MAH, at der for den specifikke lægemiddelpakning fremadrettet kun frigives nye pakninger.

Når der er implementeret nye pakninger for alle de markedsførte lægemiddelpakninger med det pågældende D.Sp.nr. eller senest ved udløb af implementeringsperioden, kan der kun frigives nye pakninger med den opdaterede mærkning mv. Der er intet krav om tilbagetrækning af pakninger med den gamle mærkning.

Ny repræsentant eller sletning af repræsentant

En ændring, hvor der skiftes til ny repræsentant, eller hvor repræsentanten slettes, er ikke omfattet af variationsforordningen. Af praktiske hensyn er det i Danmark besluttet at behandle disse ændringer som type IB-varianter, kategori A.Z.

Ansøgning om tilladelse til udpegning af en ny repræsentant eller sletning af en repræsentant skal indgives af indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH).

Der skal ansøges om disse ændringer hos Lægemiddelstyrelsen. Når Lægemiddelstyrelsen har godkendt ansøgningen, løber der som udgangspunkt en anmeldelsesperiode på 1 år. Den 1-årige frist forudsætter dog, at

- det af den eksisterende indlægsseddel (i pakningerne) fremgår, at den nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk, og
- den opdaterede indlægsseddel er uploadet på www.indlaegsseddel.dk senest 3 måneder efter godkendelsen af variationen.

Er de to betingelser ikke opfyldt, er anmeldelsesperioden dog 6 måneder fra godkendelsen af variationen.

I løbet af anmeldelsesperioden skal MAH eller dennes repræsentant anmelde repræsentantændringen til Medicinpriser via DKMANet, medmindre de berørte lægemiddelpakninger ikke tidligere har været anmeldt til Medicinpriser. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid. Med denne anmeldelse signalerer MAH, at man er parat til at markedsføre de nye pakninger og dermed implementere variationen.

Lægemiddelstyrelsen vil på baggrund af anmeldelsen opdatere produktresuméet og Lægemiddelstyrelsens øvrige registrerede data, der påvirkes af ændringen.

Fra tidspunktet, hvor anmeldelsen til Medicinpriser træder i kraft, løber der en 2-årig implementeringsperiode. I denne periode kan der, inden for det pågældende D.Sp.nr., både frigives nye og gamle pakninger på det

danske marked. For hver implementering af en ny lægemiddelpakning signalerer MAH, at der for den specifikke lægemiddelpakning fremadrettet kun frigives nye pakninger.

Når der er implementeret nye pakninger for alle de markedsførte lægemiddelpakninger med det pågældende D.Sp.nr. eller senest ved udløb af implementeringsperioden, kan der kun frigives pakninger med den nye mærkning. Der er intet krav om tilbagetrækning af pakninger med den gamle mærkning.

Er der tale om implementering af en repræsentantændring på dele af ét D.Sp.nr., skal ændringen anmeldes på samtlige berørte MT-numre. Der vil fortsat gælde det samme implementeringsforløb og de samme frister.

Ny indehaver af markedsføringstilladelsen samt evt. konsekvenser for lægemidlets navn

En ændring til ny indehaver af markedsføringstilladelsen (MAH) er ikke omfattet af variationsforordningen, men af praktiske hensyn er det i Danmark besluttet at behandle dem som type IB-varianter, kategori A.Z.

Ansøgningen om ny MAH skal indeholde en bekræftelse fra både modtager og afgiver af markedsføringstilladelsen samt det tilrettede produktresumé, indlægsseddel og mærkning i elektronisk og redigerbart format (Word).

Ved overførsel af et lægemiddel fra én indehaver til en anden, skal man overføre hele lægemidlet, dvs. alle lægemiddelformer og styrker.

Hvis navnet på MAH indgår i navnet på lægemidlet (såkaldt fællesnavn), skal der ved en ansøgning om tilladelse til ændring af MAH samtidigt søges om tilladelse til ændring af lægemiddelnavnet. En ansøgning om tilladelse til ændring af MAH og ændring af fællesnavn kan søges som en gruppering på samme ansøgningsskema, hvis der er tale om et lægemiddel godkendt via den rent nationale procedure. Det bemærkes, at når både MAH og lægemiddelnavnet ændres, skal implementeringsprocessen for ændring af lægemiddelnavn følges, se nærmere herom i afsnittet "Nyt lægemiddelnavn".

Der skal ansøges om ny MAH hos Lægemiddelstyrelsen. Det gælder både i forbindelse med virksomhedsfusioner og ved salg af markedsføringstilladelser. Når Lægemiddelstyrelsen har godkendt ansøgningen, løber der som udgangspunkt en anmeldelsesperiode på 1 år. Den 1-årige frist forudsætter dog, at

- det af den eksisterende indlægsseddel (i pakningerne) fremgår, at den nyeste indlægsseddel kan findes på www.indlaegsseddel.dk, og
- den opdaterede indlægsseddel er uploadet på www.indlaegsseddel.dk senest 3 måneder efter godkendelsen af variationen.

Er de to betingelser ikke opfyldt, er anmeldelsesperioden dog 6 måneder fra godkendelsen af variationen.

I løbet af anmeldelsesperioden skal virksomheden anmelde MAH-ændringen til Medicinpriser via DKMANet, medmindre de berørte lægemiddelpakninger ikke tidligere har været anmeldt til Medicinpriser. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid. Med denne anmeldelse signalerer MAH, at man er parat til at markedsføre de nye pakninger på markedet og dermed implementere variationen. Lægemiddelstyrelsen vil på baggrund af anmeldelsen opdatere produktresuméet og Lægemiddelstyrelsens øvrige registrerede data, der påvirkes af ændringen.

Fra tidspunktet, hvor anmeldelsen til Medicinpriser træder i kraft, løber der en 2-årig implementeringsperiode. I denne periode kan der, inden for det pågældende D.Sp.nr., både frigives nye og gamle pakninger på det danske marked. For hver implementering af en ny lægemiddelpakning signalerer MAH, at der for den specifikke lægemiddelpakning fremadrettet kun frigives nye pakninger.

Når der er implementeret nye pakninger for alle de markedsførte lægemiddelpakninger med det pågældende D.Sp.nr. eller senest ved udløb af implementeringsperioden kan der kun frigives pakninger med den nye mærkning. Der er intet krav om tilbagetrækning af pakninger med den gamle mærkning.

Det bemærkes, at et skifte af MAH kan medføre introduktion af en ny Pharmacovigilance System Master File (PSMF) og betydelige ændringer til den godkendte Risk Management Plan (RMP). Det er den nye indehavers ansvar at vurdere, om der skal ansøges om disse ændringer ved en separat variationsansøgning.

Nyt lægemiddelnavn

En ændring af et lægemiddelnavnet er en type IB-variation både ved en ændring af et særnavn og af et fællesnavn, dvs. hvor et firmanavn eller mærke indgår i lægemiddelnavnet.

Der skal ansøges om nyt lægemiddelnavn hos Lægemiddelstyrelsen. Når Lægemiddelstyrelsen har godkendt ansøgningen, løber der en anmeldelsesperiode på 1 år.

I løbet af anmeldelsesperioden skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) eller dennes repræsentant anmelde ændringen af lægemidlets navn til Medicinpriser via DKMANet. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid. Med denne anmeldelse signalerer MAH, at man er parat til at markedsføre de nye pakninger og dermed implementere variationen. Lægemiddelstyrelsen vil på baggrund af anmeldelsen opdatere produktresuméet og Lægemiddelstyrelsens øvrige registrerede data, der påvirkes af ændringen.

Ved implementeringen af de nye pakningerne, skal der samtidig uploades en opdateret indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

En ændring af lægemiddelnavnet bevirker også, at de omhandlende lægemiddelpakninger skal have nyt varenummer efter reglerne om varenumre til lægemidler. Når anmeldelsen træder i kraft i Medicinpriser udgår samtidig alle de gamle varenumre af Medicinpriser, som er tilknyttet det pågældende D.Sp.nr. Se yderligere herom i afsnit 10 om nyt varenummer.

Ved implementeringen af ændringen af lægemiddelnavnet skal alle de gamle lægemiddelpakninger trækkes tilbage fra markedet, således at der herefter alene markedsføres lægemiddelpakninger med den nye mærkning.

7. Anmeldelse til Medicinpriser

Visse variationer skal anmeldes til Medicinpriser via DKMANet – Priser og Pakninger som led i implementeringsprocessen. Den nærmere proces, herunder anmeldelsestidspunktet, fremgår under de enkelte afsnit i vejledningen og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside om Medicinpriser.

Anmeldelse af pakningsstørrelser

Alle nye pakningsstørrelser som ønskes markedsført skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen med henblik på ændring i Medicinpriser. Anmeldelse sker via DKMANet - Priser & Pakninger.

Radioaktive lægemidler, naturlægemidler, traditionelle plantelægemidler, homøopatiske lægemidler samt stærke vitamin- og mineralpræparater er undtaget dette, idet disse typer lægemidler ikke er optaget i Medicinpriser.

Anmeldelse af administrative variationer

Administrative variationer skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen med henblik på ændring i Medicinpriser via DKMANet - Priser & Pakninger. De nærmere processer forbundet hermed er beskrevet i de relevante afsnit.

Radioaktive lægemidler, naturlægemidler, traditionelle plantelægemidler, homøopatiske lægemidler samt stærke vitamin- og mineralpræparater er undtaget dette krav, idet denne type lægemidler ikke er optaget i Medicinpriser.

8. Ændret komposition

Ved ændring af komposition er indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) forpligtet til at sikre, at de relevante aktører, fx læger og apoteker, er behørigt informeret om disse ændringer forud for introduktionen af lægemidlet med den ændrede komposition på markedet. Ligeledes er MAH forpligtet til at sikre relevant information om den ændrede komposition på pakningsmaterialet.

Ved ændring af lægemidlets udseende eller indholdsstoffer skal ændringen af mærkning og indlægsseddel ske samtidig med markedsføringen af pakningerne, hvor disse ændringer er foretaget. Opdateret indlægsseddel skal være uploadet på www.indlaegsseddel.dk senest ved markedsføring af disse pakninger.

Ved ændringer, der medfører at lægemidlets udseende eller smag er forandret, kan det ændrede lægemiddel i en overgangsperiode forsynes med hjælpeetiket, hvoraf det fremgår, at udseendet eller smagen er forandret, men at indholdet i øvrigt er uforandret. I en overgangsperiode på 6 måneder accepteres det, at begge kompositioner er på markedet samtidig. Perioden starter, når første ny pakning introduceres.

9. Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser

Ved ændring i et lægemiddels opbevaringstid skal det på markedet værende lægemiddel trækkes tilbage, såfremt den hidtil anvendte opbevaringstid er længere end den nye. Dette gælder dog ikke, hvis ændringen ikke foretages af holdbarhedsmæssige årsager, men fx for at ensrette opbevaringstiden i forskellige lande.

Ved ændring i opbevaringsbetingelser skal det lægemiddel, der er på markedet, trækkes tilbage.

Både i forbindelse med en ændring af lægemidlets opbevaringstid eller -betingelser skal ændringen af mærkningen og indlægssedlen implementeres samtidig med, at de berørte pakninger markedsføres.

10. Nyt varenummer

Hvis et lægemiddel ændrer navn, skal der søges om nyt varenummer.

Der kræves ikke nyt varenummer for lægemiddelpakninger, der har et varenummer, men aldrig er blevet markedsført, uanset at lægemiddelnavnet ændres.

Ved ændring af navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal de markedsførte pakninger ikke have nyt varenummer. I de situationer, hvor lægemidlet har et fællesnavn, og ændringen af MAH bevirker en ændring af lægemiddelnavnet, skal lægemiddelpakninger dog have et nyt varenummer. Ved implementering af variationen skal processen for nyt lægemiddelnavn følges.

Som led i implementeringen af ændringen af lægemiddelnavnet skal virksomheden anmelde ændringen til Medicinpriser via DKMANet. Når anmeldelsen træder i kraft i Medicinpriser udgår samtidig alle de gamle varenumre af Medicinpriser, som er tilknyttet det pågældende D.Sp.nr. Som led i anmeldelsen kan virksomhederne derfor ligeledes anmelde de nye lægemiddelpakningers varenumre.

Varenumre rekvireres via Dansk Lægemiddel Information A/S.

11. Særlige forhold

Konvertering af dokumentation fra tidligere Notice to Applicants-format til CTD-format, hvis lægemidlet er godkendt via den rent nationale procedure

Ønskes en konvertering af hele dokumentationen fra tidligere Notice to Applicants-format (Part I-IV) til CTD-format skal dette ansøges som en type IA-variation. Som dokumentation for ansøgningen skal der foreligge en erklæring om, at der udelukkende er foretaget en ændring af formatet.

Tilføjelse af nyt fremstillingssted uden for EU/EØS-området, hvis lægemidlet er godkendt via den rent nationale procedure

I forbindelse med indsendelse af variationsansøgning om tilføjelse af nyt fremstillingssted (B.II.b.1), hvor fremstilleren/fremstillerne er beliggende uden for EU/EØS-området, og det pågældende land ikke har en aftale om gensidig anerkendelse vedrørende god fremstillingspraksis med EU, og hvor der ikke inden for de seneste 3 år er foretaget inspektion med tilfredsstillende resultat af en EØS myndighed, skal ansøgningen, udover de krav der fremgår af den ovenfor nævnte guideline, være vedlagt følgende dokumenter:

- Fremstillertilladelse fra den lokale nationale myndighed
- Site master file(s) for de(t) aktuelle fremstillingssted(er)
- Audit rapport fra audit udført af/for ansøger hos fremstilleren
- Erklæring fra fremstilleren, om at man er parat til myndighedsinspektion

Dosisdispensering

Ansøgning om introduktion af eller udvidelse af opbevaringstid for dosisdispensering kan søges som en type IB-variation, nr. B.II.f.1.a2, efter den rent nationale procedure. Dette gælder også for lægemidler godkendt efter CP, MRP og DCP. For mere detaljerede oplysninger henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Ad hoc ompakning af lægemidler

Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) har behov for at foretage en ad hoc ompakning i en kortere periode på nyt pakkested, skal indehaveren indsende type IAIN-variation, nr. B.II.b.1.a, efter den rent nationale procedure. Dette gælder også for lægemidler godkendt efter MRP og DCP. For mere detaljerede oplysninger henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Ændring af udleveringsbestemmelse

Ansøgning om ændring af udleveringsbestemmelse er et rent nationalt anliggende. I Danmark skal ændringen søges som en type II-variation nr. C.I.4, da der er tale om en ændring af produktresuméet med væsentlig indvirkning på lægemidlets sikkerhed. Dette gælder uanset om lægemidlet er godkendt via MRP, DCP eller den rent nationale procedure.

Afregistrering af en form eller styrke

Afregistrering af en eller flere former eller styrker af et lægemiddel (delvis afregistrering) kan ske uden en variationsansøgning og kan notificeres på flere måder. For markedsførte præparater skal notifikationen altid foretages via DKMANet – Priser & Pakninger. For ikke markedsførte præparater kan notifikationen enten ske ved en anmeldelse til Lægemiddelstyrelsen via DKMANet – Priser & Pakninger, eller alternativt kan notifikationen sendes pr. e-mail til godkendelse@dkma.dk eller fysisk post til Lægemiddelstyrelsen, Lægemiddelgodkendelse, Workflow, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

Hvis afregistreringen af en form eller en styrke medfører et ændret produktresumé, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sende et revideret produktresumé til Lægemiddelstyrelsen via e-mail, godkendelse@dkma.dk.

12. Ikrafttrædelsesbestemmelser

Vejledningen afløser vejledning nr. 9581 af 22. juni 2016 om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen, xx dato