

# Vejledning om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler til mennesker

## Indhold

1. Indledning.....	2
1.1 Kort om reglerne for variationer .....	2
1.2 Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside .....	2
2. Vejledningens anvendelsesområde .....	2
3. Variationstyper .....	3
4. Variationer, som ikke er klassificeret .....	4
5. Ansøgningsprocedure for variationer .....	4
5.1 Gruppering .....	4
5.2 Worksharing .....	5
5.3 Ét lægemiddel, flere variationsansøgninger .....	5
5.4 Behandling af ansøgningen .....	5
6. Implementering af variationer, indvirkning på mærkning og/eller indlægsseddel samt anmeldelse af variationer til Medicinpriser .....	6
6.1 Implementering af variationer, der ikke har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel .....	7
6.2 Implementering af variationer, der har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel.....	7
6.3 Anmeldelse til Medicinpriser af variationer, der har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel .....	7
6.4 Særlige situationer .....	8
6.4.1 Ændring af navn eller adresse på MAH eller repræsentant (type IAIN).....	8
6.4.2 Ny repræsentant eller sletning af repræsentant.....	8
6.4.3 Ny MAH samt evt. konsekvenser for lægemidlets navn .....	9
6.4.4. Nyt lægemiddelnavn .....	9
6.4.5 Afregistrering af en form eller styrke .....	10
6.4.6 Ændret komposition .....	10
6.4.7 Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser .....	10
6.4.8 Ad hoc ompakning af lægemidler .....	11
6.4.9 Tilføjelse af nyt fremstillingssted uden for EU/EØS-området for lægemiddel godkendt efter den rent nationale procedure.....	11
6.4.10 Dosisdispensering.....	11
6.4.11 Ændring af udleveringsbestemmelse .....	11
7. Gebyr .....	11
8. Afslutning af tidligere vejledning .....	11
Bilag 1 .....	11

## 1. Indledning

Denne vejledning omfatter variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler til mennesker (også kaldet "humanmedicinske lægemidler").

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

Ifølge lægemiddelovens § 26, stk. 1, skal indehaveren af en markedsføringstilladelse (herefter kaldet "MAH") ansøge om godkendelse af en variation i overensstemmelse med Europa-Kommissionens variationsforordning (EF) nr. 1234/2008 med senere ændringer for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler (herefter kaldet "variationsforordningen").

Vejledningen orienterer overordnet om reglerne for ændring af en markedsføringstilladelse samt giver praktiske anvisninger for særlige situationer.

I forhold til variationer skal "den samme MAH" forstås som ansøgere, der tilhører samme moderselskab eller gruppe af selskaber, og ansøgere, der har indgået aftaler om eller udøver samordnet praksis vedrørende markedsføring af det relevante lægemiddel. Betegnelsen "samme markedsføringstilladelse" omfatter alle former og styrker af et givent lægemiddel, dvs. et D.Sp.nr. (Dansk specialitetsnummer).

### 1.1 Kort om reglerne for variationer

Variationsforordningen fastlægger regler for behandling af variationer.

Variationsforordningen er suppleret af Europa-Kommissionens "Retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer samt retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, IIa, III og IV i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler og for den dokumentation, der skal indgives i henhold til disse procedurer" (herefter kaldet "klassificeringsguidelinen").

Klassificeringsguidelinen indeholder oplysninger om proceduren for ansøgning om godkendelse af variationer. Klassificeringsguidelinen indeholder også et bilag med oplysninger om klassificering af variationer i forskellige typer, jf. afsnit 3.

### 1.2 Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes supplerende information om variationer. Informationen består af links til forordninger, vejledninger og lignende og af spørgsmål og svar vedrørende variationer. Informationen på hjemmesiden bliver løbende opdateret, og det anbefales, at MAH gør sig bekendt med de relevante oplysninger.

## 2. Vejledningens anvendelsesområde

Vejledningen er gældende for variationer af markedsføringstilladelser til humanmedicinske lægemidler, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen i henhold til lægemiddelovens § 8, stk. 1, herunder tilladelser til markedsføring af naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler.

Vejledningen omfatter markedsføringstilladelser, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter den rent nationale procedure, den decentrale procedure (*DCP*) eller proceduren for gensidig anerkendelse (*MRP*).

Vejledningen omfatter som udgangspunkt ikke variationer af markedsføringstilladelser, der er udstedt af Europa-Kommissionen efter den centrale procedure (*CP*), medmindre der er tale om dosisdispensering, se særlig situation som beskrevet i afsnit 6.4.10.

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

For traditionelle plantelægemidler skal der søges om variationer i henhold til lovgivningen på lige fod med plantelægemidler for hvilke, der er udstedt en markedsføringstilladelse. Med hensyn til variationer sidestilles en registrering således med en markedsføringstilladelse. Tilsvarende sidestilles dokumentationskrav til traditionelle plantelægemidler (*traditional herbal medicinal products*) med dokumentationskrav til plantelægemidler godkendt

som naturlægemidler (*herbal medicinal products*). Når der i klassificeringsguidelinen 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, og enhver ændring i de dokumenter, der ligger til grund for registreringen, skal søges som variationer.

### 3. Variationstyper

Variationer inddrages i fire typer: type IA, type IB, type II og udvidelse af en markedsføringstilladelse (også kaldet »extension«).

*Variationer af type IA* er mindre ændringer, der kun har en minimal indvirkning eller slet ingen indvirkning på et lægemiddels kvalitet, sikkerhed og/eller effekt. En type IA variation kan implementeres uden forudgående godkendelse af Lægemedelstyrelsen, men skal meddeles Lægemedelstyrelsen senest 12 måneder efter implementeringen. Dog skal visse variationer af type IA af administrative hensyn meddeles til Lægemedelstyrelsen umiddelbart efter implementeringen. Disse variationer af type IA har suffikset »IN« (IN = immediate notification), dvs. type IAIN. At MAH skifter adresse er et eksempel på en sådan ændring.

Som altovervejende hovedregel skal type IA variationer samles i en »annual update« og indsendes til Lægemedelstyrelsen senest 12 måneder efter implementeringen af den første ændring af type IA. Hvis der i perioden kun foretages en type IA ændring for lægemidlet indsendes »annual update« som en single type IA variation. En »annual update« må tidligst indsendes til Lægemedelstyrelsen 9 måneder efter implementeringen af den første ændring af type IA.

Type IAIN variationer kan indgå i en »annual update«, hvis den indsendes straks efter implementeringen af type IAIN variationen.

Som en undtagelse til ovenstående kan indsendelse af type IA variationer uden om »annual update« ske i følgende tilfælde:

- Type IA variationer som er en del af en gruppering, hvor mindst 1 af variationerne er type IB/type II
- Type IA variationer som en del af en supergruppering

Endvidere kan individuelle type IA variationer efter aftale med Lægemedelstyrelsen indsendes udenom »annual update« i følgende tilfælde:

- Hvis type IA variationen er nødvendig for at imødegå lægemiddelmangel, og der ifølge MSSG er behov for regulatorisk fleksibilitet
- Hvis Lægemedelstyrelsen vurderer, at det af hensyn til folkesundheden er nødvendigt at ændre en markedsføringstilladelse via en eller flere type IA variationer
- Hvis en ændring af markedsføringstilladelsen er nødvendig af hensyn til en forestående inspektion eller et ejerskifte
- Hvis Lægemedelstyrelsen anmoder herom
- Hvis en type IA variation i en »annual update« er blevet afvist, og Lægemedelstyrelsen anmoder om, at ændringen straks indsendes igen

*Variationer af type IB* er mindre ændringer, som hverken er en ændring af type IA, type II eller en udvidelse af en 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 Lægemedelstyrelsen. For type IB gælder dog enkelte undtagelser i DCP og MRP, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 2, - se nærmere herom under vejledningens punkt 6.2.

Udvidelse af en markedsføringstilladelse betragtes pr. definition som en variation, men en ansøgning om udvidelse vurderes efter proceduren for en ny ansøgning om 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 klassificeres som type IA og



type II variationer, og i klassificeringsguidelinen har Europa-Kommissionen klassificeret en række variationer i typerne IA, IB og II. Klassificeringsguidelinen indeholder også oplysninger om, hvilke betingelser, der forudsættes opfyldt for de enkelte variationer, samt hvilken dokumentation, der skal vedlægges ved ansøgning

Hvis en variation medfører konsekvensændringer af produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel ("produktinformation"), betragtes disse ændringer som en del af den pågældende variation.

#### **4. Variationer, som ikke er klassificeret**

Variationer, der ikke er klassificeret i klassificeringsguidelinen, skal som udgangspunkt automatisk klassificeres som type IB (type IB pr. default), medmindre variationen kan have væsentlig indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og/eller virkning. Hvis sidstnævnte er tilfældet skal variationen søges som type II.

MAH kan dog i henhold til variationsforordningens artikel 5 vælge at anmode Lægemiddelstyrelsen om en anbefaling til klassificering af en ændring. Proceduren for en sådan anmodning er beskrevet i vejledning om anmodninger om klassificering fra CMDh (Koodinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer for humanmedicinske anliggender). Anbefalinger givet gennem denne procedure bliver som udgangspunkt gjort tilgængelige på hjemmesider for det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og CMDh. I denne forbindelse skal det bemærkes, at en ændring, der som udgangspunkt ikke er klassificeret i klassificeringsguidelinen, kun kan klassificeres som en type IA-variation, såfremt det sker efter anbefaling jf. beskrevet procedure.

#### **5. Ansøgningsprocedure for variationer**

En variationsansøgning skal indsendes til Lægemiddelstyrelsen via CESP (Common European Submission Portal).

Ansøgningen skal bestå af et følgebrev, et udfyldt elektronisk ansøgningsskema og al nødvendig dokumentation, herunder opdateret quality overall summary, ekspertudtalelse og CV på ekspert samt hvor relevant, produktresumé, mærkning og indlægsseddel på relevant sprog. Hvis MAH har fået en anbefaling vedrørende klassificering af ændring fra CMDh eller fra EMA (se afsnit 4) skal kopi af denne anbefaling medsendes.

Variationsansøgningsskema skal hentes på Europa-Kommissionens hjemmeside ([esubmission.ema.europa.eu](http://esubmission.ema.europa.eu)).

Med hensyn til rent nationalt godkendte lægemidler skal produktresumé, mærkning eller indlægsseddel alene foreligge på dansk. Denne produktinformation bør fremlægges sammen med den indgivne variationsansøgning. Hvis det er nødvendigt bør mock-ups eller prøver stilles til rådighed.

Ved variationer, der medfører ændringer i produktresuméet, foretrækker Lægemiddelstyrelsen, at der vedlægges et udkast til det opdaterede produktresumé 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 enhver tid godkendte produktresumé og den tilhørende indlægsseddel og mærkning. I umiddelbar fortlængelse af, at en af variationerne er blevet godkendt, er det således MAH's 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.

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

##### **5.1 Gruppering**

Gruppering er en mulighed, jf. artikel 7 og artikel 13d i variationsforordningen, og kan foretages i henhold til følgende:

- Gruppering af type IA variationer vedrørende 1 markedsføringstilladelse; type IA variationer skal samles i en »annual update« og indsendes til Lægemiddelstyrelsen senest 12 måneder efter implementeringen af den første ændring af type IA. Hvis der i perioden foretages flere type IA ændringer for produktet indsendes »annual update« som a-gruppering. En »annual update« må tidligst indsendes til Lægemiddelstyrelsen 9 måneder efter implementeringen af den første ændring af type IA.

- Gruppering af type IA variationer vedrørende mere end en markedsføringstilladelse; hvis de samme mindre ændringer af type IA og/eller IAIN i flere markedsføringstilladelser med samme MAH meddeles samtidig til Lægemiddelstyrelsen, kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema (såkaldt "super-gruppering"). Super-grupperinger kan indeholde både MRP, DCP og nationalt godkendte lægemidler. Super-grupperinger bør begrænses til administrative og quality ændringer (kategori A og B), og de foreslåede ændringer skal være identiske for alle lægemidler inkluderet i den grupperede ansøgning. For super-gruppering med kun MRP/DCP godkendte lægemidler med samme RMS kan der dog også søges IA variationer under kategori C (variationer relateret til safety, efficacy og pharmacovigilence).
- Gruppering af variationer vedrørende én markedsføringstilladelse, hvor mindst 1 af variationerne er en type IB, type II eller en udvidelse; hvis der samtidigt ansøges om flere ændringer 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.

## 5.2 Worksharing

Proceduren for worksharing (arbejdsdeling), jf. artikel 20 i variationsforordningen, skal anvendes, når MAH ønsker at foretage en ændring af type IB, type II eller en b-gruppering, og ændringen/ændringerne omfatter flere markedsføringstilladelser med den samme MAH. Proceduren for worksharing kan ikke anvendes ved b-gruppering, der indeholder en ansøgning om udvidelse af en markedsføringstilladelse. Worksharing kan indeholde MRP/DCP/CP/nationale variationer. Worksharing kan i begrundede tilfælde og efter forudgående aftale med Lægemiddelstyrelsen accepteres for markedsføringstilladelser med forskellige MAHer.

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.

## 5.3 Ét lægemiddel, flere variationsansøgninger

Hvis der for ét lægemiddel er indsendt flere variationsansøgninger 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 unforeseen 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.

## 5.4 Behandling af ansøgningen

Variationsforordningen fastsætter 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 MAH anvender til at besvare forespørgsler fra Lægemiddelstyrelsen ("clock-stop"). På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes mere information om sagsbehandlingstiderne.

### *Variationer af type IA (herunder IAIN variationer)*

Som udgangspunkt er det ikke muligt for MAH at fremlægge supplerende oplysninger for type IA-variationer. Ansøgninger, der ikke er valide ved modtagelsen, vil ikke blive godkendt.

Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om godkendelse eller afslag af ansøgningen. Behandling af en grupperet ansøgning med flere ændringer afsluttes af Lægemiddelstyrelsen med en afgørelse, hvori der tages stilling til samtlige variationer i ansøgningen. Afgørelsen kan derfor både indeholde godkendelse og afslag (delvis godkendelse).

Såfremt der er tale om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter DCP eller MRP med Danmark som referenceland (RMS), underretter Lægemiddelstyrelsen MAH og de kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater, hvorvidt variationen godkendes eller afvises. MAH vil efterfølgende

modtage et afgørelsesbrev.

Såfremt der er tale om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter DCP eller MRP med Danmark som modtagerland (CMS), sender Lægemiddelstyrelsen ikke et afgørelsesbrev (medmindre der er tale om ændringer til produktinformationen), idet det pågældende referenceland er ansvarlig for at meddele MAH, hvorvidt variationen godkendes eller afvises.

Hvis det drejer sig om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter den rent nationale procedure, sender Lægemiddelstyrelsen altid et afgørelsesbrev.

Ved godkendelse af en variation, der vedrører produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel, sender Lægemiddelstyrelsen altid et brev til MAH (uanset om Danmark er RMS eller CMS samt for nationale variationer), hvori det oplyses, hvornår ændring af mærkning og/eller indlægsseddel med den godkendte variation senest skal ske, og om MAH skal anmelde variationen til Medicinpriser via DKMANet, jf. afsnit 6.2 og 6.3.

Variationer af type IA kan implementeres uden forudgående godkendelse af Lægemiddelstyrelsen, jf. afsnit 3.

Hvis Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om afslag på en variation, der er implementeret før indsendelse af ansøgningen, skal MAH sørge for, at tilstanden før variationens implementering genetableres.

#### *Variationer af type IB og II*

Efter modtagelse af en ansøgning bekræfter Lægemiddelstyrelsen modtagelse af en valid ansøgning. Såfremt en variationsansøgning mangler oplysninger og/eller dokumentation kan Lægemiddelstyrelsen fastsætte en tidsfrist til, at MAH kan supplere ansøgningen med de manglende oplysninger og/eller dokumentation.

Når en valid ansøgning er modtaget, vurderer Lægemiddelstyrelsen ansøgningen.

Hvis Lægemiddelstyrelsen efter vurdering af ansøgningen ønsker yderligere information vil Lægemiddelstyrelsen anmode MAH om at sende svar med supplerende oplysninger. Det betyder bl.a., at der gives afslag på ansøgningen, hvis Lægemiddelstyrelsen ikke har modtaget de relevante supplerende oplysninger 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.

Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om godkendelse eller afslag af ansøgningen. Behandling af en grupperet ansøgning med flere ændringer afsluttes af Lægemiddelstyrelsen med en afgørelse, hvori der tages stilling til samtlige variationer i ansøgningen. Afgørelsen kan derfor både indeholde godkendelse og afslag (delvis godkendelse).

Såfremt der er tale om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter DCP eller MRP med Danmark som referenceland, underretter Lægemiddelstyrelsen MAH og de kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater, hvorvidt variationen godkendes eller afvises. MAH vil efterfølgende modtage et afgørelsesbrev. Såfremt der er tale om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter DCP eller MRP med Danmark som modtagerland, er det pågældende referenceland ansvarlig for at meddele MAH, hvorvidt variationen godkendes eller afvises.

Hvis det drejer sig om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter den rent nationale procedure, sender Lægemiddelstyrelsen altid et afgørelsesbrev.

Ved godkendelse af en variation, der vedrører produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel, sender Lægemiddelstyrelsen altid et brev til MAH (uanset om Danmark er RMS eller CMS samt for nationale variationer), hvori det oplyses, hvornår ændring af mærkning og/eller indlægsseddel med den godkendte variation senest skal ske, og om MAH skal anmelde variationen til Medicinpriser via DKMANet, jf. afsnit 6.2 og 6.3.

### **6. Implementering af variationer, indvirkning på mærkning og/eller indlægsseddel samt anmeldelse af variationer til Medicinpriser**

For variationer, der har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel, forstås implementering af variationen som det tidspunkt, hvor den sagkyndige person (Qualified person, "QP") frigiver de nye pakninger. For disse variationer gælder en særlig proces for implementering af nye pakninger på markedet med den ændrede mærkning og/eller indlægsseddel og i visse tilfælde for anmeldelse til Medicinpriser via DKMANet. Læs generelt om denne proces i afsnittene 6.2 og 6.3, mens særlige situationer er beskrevet i afsnit 6.4. For de særlige situationer beskrevet i afsnittene 6.4.1 - 6.4.4 se desuden supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside om implementeringsproces for visse administrative variationer.

Med hensyn til øvrige variationer, der ikke har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel, forstås



implementering af variationen som det tidspunkt, hvor MAH gennemfører ændringen. Eksempelvis for kvalitetsændringer er implementering af variationen det tidspunkt, hvor MAH implementerer ændringen i sit eget kvalitetssystem.

#### 6.1 Implementering af variationer, der ikke har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel

I tilfælde, hvor en variation alene påvirker indholdet i produktresuméet, men ikke mærkning og/eller indlægsseddel, opdaterer Lægemedelstyrelsen som udgangspunkt produktresuméet på tidspunktet for Lægemedelstyrelsens godkendelse af variationen.

#### 6.2 Implementering af variationer, der har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel

En variation, der har indvirkning på mærkning og/eller indlægsseddel, skal implementeres samtidig for mærkning og indlægsseddel. Ændring af mærkning og/eller indlægsseddel skal som udgangspunkt være implementeret senest 1 år efter Lægemedelstyrelsens godkendelse af variationen.

Implementeringen skal omfatte alle lægemidler og de tilhørende pakningsstørrelser, der er omfattet af godkendelsen, herunder lægemidler, der aktuelt ikke er markedsført.

Den 1-årige implementeringsfrist forudsætter dog, at følgende betingelser er opfyldt:

- 1) at det af den eksisterende indlægsseddel (i pakningerne) fremgår, at den nyeste indlægsseddel kan findes på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk), og
- 2) at den opdaterede indlægsseddel er uploadet på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk) senest 3 måneder efter Lægemedelstyrelsens godkendelse af variationen.

I forhold til betingelse 1) anbefales, at oplysningen fremgår mellem indlægssedlens afsnit "Læs denne indlægsseddel grundigt" og "Oversigt over indlægssedlen". Lægemedelstyrelsen har fastsat følgende standardsætning for oplysningen: "Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)".

Er de to betingelser ikke opfyldt stiller Lægemedelstyrelsen krav om, at ændring af mærkning og/eller indlægsseddel skal være implementeret senest 6 måneder efter Lægemedelstyrelsens godkendelse af variationen.

Lægemedelstyrelsen kan dog altid konkret fastsætte en kortere eller længere implementeringsfrist for ændring af mærkning og/eller indlægsseddel. Sådanne særlige implementeringsbetingelser vil blive fastsat ved godkendelse af variationen.

I perioden indtil udløbet af implementeringsfristen kan der frigives både nye pakninger svarende til godkendt variation og gamle pakninger med den gamle mærkning. Efter udløbet af fristen kan der alene frigives nye pakninger med den opdaterede mærkning mv.

Hvis en ændring i produktresuméet for et lægemiddel omfatter forhold vedrørende sikkerheden for anvendelsen af lægemidlet, vil det af Lægemedelstyrelsens godkendelse fremgå om indlægsseddel skal ændres umiddelbart samt om der stilles krav om tilbagetrækning af lægemidlet.

For type IA variationer kan MAH implementere ændringer i mærkning og/eller indlægsseddel inden variationen er godkendt af Lægemedelstyrelsen, og der er fremsendt opdateret produktresumé, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 1. Tilsvarende kan MAH, hvor der er tale om en type IB variation og hvor Danmark er berørt medlemsstat i en MRP eller en DCP, implementere ændringer i mærkning og/eller indlægsseddel i overensstemmelse med referencemedlemsstatens meddelelse om godkendelse, inden Lægemedelstyrelsen har fremsendt opdateret produktresumé, jf. variationsforordningens artikel 24, stk. 2.

#### 6.3 Anmeldelse til Medicinpriser af variationer, der har indvirkning på lægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel

For lægemidler, der er markedsført eller tidligere har været markedsført, skal visse variationer efter deres godkendelse også anmeldes til Lægemedelstyrelsen med henblik på ændring i Medicinpriser via DKMANet – Priser og Pakninger. Anmeldelseskravet stilles som vilkår ved Lægemedelstyrelsens godkendelse af variationerne.

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

Følgende variationer skal anmeldes til Medicinpriser:

- Ændring af navn eller adresse på MAH eller repræsentanten
- Ny repræsentant eller sletning af repræsentant
- Ny MAH

- Nyt lægemiddelnavn.

Hvis en variation skal anmeldes til Medicinpriser skal anmeldelsen ske inden udløbet af implementeringsfristen for ændring af mærkning og/eller indlægsseddel med den godkendte variation, jf. afsnit 6.2. Ved anmeldelsen informerer MAH eller dennes repræsentant Medicinpriser om variationen og tilkendegiver samtidig at være parat til at markedsføre de første pakninger med ændringen. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. (Dansk specialitetsnummer) på samme tid. Ved frigivelsen af de nye pakninger, skal der samtidig uploades en opdateret indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

Lægemiddelstyrelsen vil på baggrund af anmeldelsen til Medicinpriser opdatere produktresuméet og Lægemiddelstyrelsens øvrige registrerede data.

## 6.4 Særlige situationer

### 6.4.1 Ændring af navn eller adresse på MAH eller repræsentant (type IAIN)

Ændring af navn eller adresse på MAH er en variation af type IAIN.

En ændring af navn 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 variationer.

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.

En variation af type IAIN kan implementeres uden forudgående godkendelse af Lægemiddelstyrelsen, men skal meddeles til Lægemiddelstyrelsen senest umiddelbart efter variationens implementering.

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.

De nævnte variationer skal anmeldes til Medicinpriser via DKMANet. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid undtaget de berørte lægemidler, der ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Ved anmeldelsen tilkendegiver MAH at være parat til at markedsføre de nye pakninger på markedet med den godkendte variation.

Fra tidspunktet, hvor anmeldelsen til Medicinpriser træder i kraft, løber der en 2-årig implementeringsperiode inden for hvilken der skal ske implementering af nye pakninger på det danske marked med den ændrede mærkning og/eller indlægsseddel. I denne periode kan der inden for det pågældende D.Sp.nr. både frigives nye og gamle pakninger på markedet. 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, medmindre MAH indgår i lægemiddelnavnet, jf. afsnit 6.4.4.

Ved ændring af navn på MAH skal de markedsførte pakninger ikke have nyt varenummer efter reglerne i bekendtgørelse om varenumre til lægemidler til mennesker og dyr, medmindre MAH-navneændringen påvirker lægemiddelnavnet, jf. afsnit 6.4.4.

### 6.4.2 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 en national type IB variation klassificering A.z. Dette betyder i praksis, at der i variationsansøgningskemaet udelukkende skal afkrydses i "National Authorisation" selvom et givent lægemiddel er godkendt efter MRP eller DCP.

Ansøgning om tilladelse til udpegning af en ny repræsentant eller sletning af en repræsentant skal indgives af MAH.

Efter godkendelse skal variationen anmeldes til Medicinpriser via DKMANet. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid undtaget de berørte lægemidler, der ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Ved anmeldelsen tilkendegiver MAH at være parat til at markedsføre de nye pakninger på markedet med den godkendte variation.



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 markedet. 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 markedsføringstilladelsesnumre ("MT-numre"). Der vil fortsat gælde det samme implementeringsforløb og de samme frister.

#### 6.4.3 Ny MAH samt evt. konsekvenser for lægemidlets navn

En ændring til ny MAH er ikke omfattet af variationsforordningen. Af praktiske hensyn er det i Danmark besluttet at behandle denne ændring som en national type IB variation klassificering A.z. Dette betyder i praksis, at der i variationsansøgningsskemaet udelukkende skal afkrydses i "National Authorisation" selvom et givent lægemiddel er godkendt efter MRP eller DCP.

Ansøgning om ny MAH skal indgives af eksisterende MAH eller ny MAH. Det gælder både i forbindelse med virksomhedsfusioner og ved salg af markedsføringstilladelser.

Ansøgningen 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 MAH til en anden MAH, skal man overføre hele lægemidlet (hele D.Sp.nr), dvs. alle lægemiddelformer og styrker.

Hvis navnet på MAH indgår i navnet på lægemidlet (såkaldt fællesnavn), skal der ved ansøgningen om godkendelse af variationen om ændring i MAH søges om tilladelse til ændring af lægemiddelnavnet. En ansøgning om tilladelse til ændring af MAH og ændring af lægemiddelnavn kan søges i en gruppering på samme ansøgningsskema, hvis der er tale om et lægemiddel godkendt via den rent nationale procedure. Når både MAH og lægemiddelnavnet ændres, skal implementeringsprocessen for ændring af lægemiddelnavn følges, jf. afsnit 6.4.4.nedenfor.

Efter godkendelse af ny MAH skal variationen anmeldes til Medicinpriser via DKMANet inden udløbet af implementeringsfristen for ændring af mærkning og/eller indlægsseddel, jf. afsnit 6.2 og 6.3. Der skal anmeldes for hele D. Sp.nr. på samme tid undtaget de berørte lægemidler, der ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Ved anmeldelsen tilkendegiver ny MAH at være parat til at markedsføre de nye pakninger på markedet med den godkendte variation.

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 markedet. 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.

Et skifte af MAH kan medføre introduktion af en ny Pharmacovigilance System Master File (PSMF). Det er den nye MAH's ansvar at vurdere, om der skal ansøges om disse ændringer ved en separat variationsansøgning.

#### 6.4.4 Nyt lægemiddelnavn

En ændring af et lægemiddelnavn 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.

Ændring af lægemiddelnavnet skal anmeldes til Medicinpriser via DKMANet efter godkendelse af variationen. Anmeldelse skal ske inden udløbet af implementeringsfristen for ændring af mærkning og/eller indlægsseddel, jf. afsnit 6.2 og 6.3. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid undtaget de berørte lægemidler, der ikke er eller

ikke tidligere har været markedsført. Ved anmeldelsen tilkendegiver MAH at være parat til at markedsføre de nye pakninger med den godkendte navneændring.

Indgår navnet på MAH i lægemidlets navn (fællesnavn + MAH) betyder en ændring til ny MAH eller ændring af navn på MAH, at lægemiddelnavnet skal ændres. I så fald skal ændringen af lægemiddelnavn og MAH anmeldes samtidig til Medicinpriser.

En ændring af lægemiddelnavnet bevirker, at de omhandlende lægemiddelpakninger skal have et nyt varenummer.

Varenumre administreres af Dansk Lægemiddel Information A/S og kan rekvireres direkte ved The Pharmaceutical Information Center i Finland.

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

Ved anmeldelsen af ændringen af lægemiddelnavnet skal alle de gamle lægemiddelpakninger udgå (trækkes tilbage) fra markedet. Som led i anmeldelsen kan virksomhederne derfor ligeledes anmelde de nye lægemiddelpakningers varenumre til introduktion. Herefter markedsføres alene lægemiddelpakninger med den nye mærkning.

#### 6.4.5 Afregistrering af en form eller styrke

Afregistrering af en eller flere former eller styrker af et lægemiddel (delvis afregistrering) kan ske uden en variation, men skal notificeres til Lægemiddelstyrelsen.

For markedsførte lægemidler skal notifikationen altid ske til Medicinpriser via DKMAnet – Priser & Pakninger.

For ikke markedsførte lægemidler kan notifikationen enten ske til Medicinpriser via DKMAnet – Priser & Pakninger, eller alternativt kan notifikationen sendes pr. e-mail til [godkendelse@dkma.dk](mailto:godkendelse@dkma.dk) eller fysisk post til Lægemiddelstyrelsen, Kvalitetsevaluering og Kliniske Forsøg, Sagsstyring, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

Hvis afregistreringen af en form eller en styrke medfører et ændret produktresumé, skal MAH desuden sende et revideret produktresumé til Lægemiddelstyrelsen via e-mail til [godkendelse@dkma.dk](mailto:godkendelse@dkma.dk).

Hvis afregistreringen forventes at påvirke patienter, fx fordi der ikke findes substituerbare alternativer, skal MAH senest 2 måneder før planlagt afregistrering indberette dette til Lægemiddelstyrelsen på [shortage@dkma.dk](mailto:shortage@dkma.dk). Indberetningen skal indeholde oplysninger om årsagen til, at lægemidlet ikke længere skal markedsføres.

Det kan være relevant at sende direkte information til det relevante sundhedspersonale med rådgivning om, hvordan denne mangelsituation kan håndteres. Ligeledes kan Lægemiddelstyrelsen vælge at informere om situationen på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

#### 6.4.6 Ændret komposition

Ved ændring af lægemidlets komposition er MAH forpligtet til at sikre, at de relevante aktører, f.eks. 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 stiller Lægemiddelstyrelsen krav om, at ændring af mærkning og indlægsseddel sker samtidig med markedsføringen af pakningerne, hvor disse ændringer er foretaget. Opdateret indlægsseddel skal være uploadet på [www.indlaegsseddel.dk](http://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.

#### 6.4.7 Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser

Ved ændring i et lægemiddels opbevaringstid stiller Lægemiddelstyrelsen krav om, at 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 f.eks. for at ensrette opbevaringstiden i forskellige lande.

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

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

#### 6.4.8 Ad hoc ompakning af lægemidler

Hvis MAH har behov for at foretage en ad hoc ompakning i en kortere periode på nyt pakkested skal dette søges som en type IAIN variation klassificering B.II.b.1.a efter den rent nationale procedure. Dette gælder også for lægemidler godkendt efter MRP og DCP. Dette betyder i praksis, at der i variationsansøgningsskemaet udelukkende skal afkrydses i "National Authorisation" selvom et givent lægemiddel er godkendt efter MRP eller DCP. For mere detaljerede oplysninger henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

#### 6.4.9 Tilføjelse af nyt fremstillingssted uden for EU/EØS-området for lægemiddel godkendt efter den rent nationale procedure

I forbindelse med indsendelse af variationsansøgning om tilføjelse af nyt fremstillingssted (klassificering 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 relevant guideline, indeholde 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 MAH hos fremstilleren
- Erklæring fra fremstilleren om, at man er parat til myndighedsinspektion.

#### 6.4.10 Dosisdispensering

Introduktion af eller udvidelse af en opbevaringstid i forbindelse med dosisdispensering skal søges som en type IB variation klassificering B.II.f.1.a2 efter den rent nationale procedure. Dette gælder også for lægemidler godkendt efter CP, MRP og DCP. Dette betyder i praksis, at der i variationsansøgningsskemaet udelukkende skal afkrydses i "National Authorisation" selvom et givent lægemiddel er godkendt efter CP, MRP eller DCP. For mere detaljerede oplysninger henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

#### 6.4.11 Ændring af udleveringsbestemmelse

Ændring af udleveringsbestemmelse er et rent nationalt anliggende. I Danmark skal ændringen søges som en national type II variation klassificering 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. Dette betyder i praksis, at der i variationsansøgningsskemaet udelukkende skal afkrydses i "National Authorisation" selvom et givent lægemiddel er godkendt efter MRP eller DCP.

## 7. Gebyr

Lægemiddelstyrelsen opkræver gebyr i henhold til den til enhver tid gældende bekendtgørelse om gebyrer. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes information om opkrævning af gebyr. Informationen på hjemmesiden bliver løbende opdateret, og det anbefales at gøre sig bekendt med de relevante oplysninger.

## 8. Afløsning af tidligere vejledning

For så vidt angår humanmedicinske lægemidler afløser vejledningen vejledning nr. 9846 af 24. november 2020 om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler.

*Lægemiddelstyrelsen, den xx 2024*

Mette Aaboe Hansen

/Jakob Lundsteen

## Bilag 1

### Referencer

*Lægemiddelloven: Lovbekendtgørelse nr. 99 af 16. januar 2018 med senere ændringer*



*Variationsforordningen:* Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 med senere ændringer om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler

*Klassificeringsguidelinen:* Kommissionens retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer samt retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, IIa, III og IV i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler og for den dokumentation, der skal indgives i henhold til disse procedurer (2013/C 223/01)

*Bekendtgørelse om naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler:* Bekendtgørelse nr. 1233 af 12. december 2005 om naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler som senest ændret ved bekendtgørelse nr. 120 af 25. januar 2022

*Bekendtgørelse om varenumre til lægemidler til mennesker og dyr:* Bekendtgørelse nr. 767 af 22. juni 2016 om varenumre til lægemidler til mennesker og dyr som senest ændret ved bekendtgørelse nr. 2455 af 14. december 2021.