



# LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

26. januar 2022

## Udkast til vejledning om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler til dyr

### Indholdsfortegnelse

1. Indledning
    - 1.1. Kort om reglerne for variationer
    - 1.2. Supplerende information på Lægemedelstyrelsens hjemmeside
  2. Vejledningens anvendelsesområde
    - 2.1. Afgrænsning af veterinærlægemidler
    - 2.2. Homøopatiske veterinærlægemidler
    - 2.3. Parallelimporterede veterinærlægemidler
  3. Variationstyper
    - 3.1. Variationer, som ikke kræver vurdering (VNRA)
      - 3.1.1. Registreringsprocedure for VNRA
    - 3.2. Variationer, der kræver vurdering (VRA)
      - 3.2.1. Ansøgningsprocedure for VRA
      - 3.2.2. Gruppering
      - 3.2.3. Worksharing
      - 3.2.4. Behandling af ansøgningen
  4. Variationer, som ikke er klassificeret
  5. Implementering af variationer, indvirkning på mærkning og/eller indlægsseddel samt anmeldelse af variationer til Medicinpriser
    - 5.1. Implementering af variationer, der ikke har indvirkning på veterinærlægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel
    - 5.2. Implementering af variationer, der har indvirkning på veterinærlægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel
    - 5.3. Anmeldelse til Medicinpriser af variationer, der har indvirkning på veterinærlægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel
    - 5.4. Særlige situationer
      - 5.4.1. Ændring af navn eller adresse på MAH eller repræsentanten
      - 5.4.2. Ny repræsentant eller sletning af repræsentant
      - 5.4.3. Ny MAH samt evt. konsekvenser for lægemidlets navn
      - 5.4.4. Nyt lægemiddelnavn
      - 5.4.5. Afregistrering af en form eller styrke
      - 5.4.6. Ændret komposition
      - 5.4.7. Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser
      - 5.4.8. Ad hoc ompakning af veterinærlægemidler
  6. [Gebyr]
  7. Afløsning af tidligere vejledning
- Bilag 1: Referencer

## 1. Indledning

Denne vejledning omfatter variationer af markedsføringstilladelser til veterinærlægemidler.

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

Ifølge artikel 61 og 62 i forordning (EU) 2019/6 om veterinærlægemidler (herefter kaldet "veterinærforskriften") skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (herefter kaldet "MAH") registrere eller ansøge om godkendelse af en variation.

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 veterinærlægemiddel. Betegnelsen "samme markedsføringstilladelse" omfatter alle former og styrker af et givent veterinærlægemiddel, dvs. et D.Sp.nr. (Dansk specialitetsnummer).

### 1.1. Kort om reglerne for variationer

Veterinærforskriften fastlægger regler for markedsføring, fremstilling, import, eksport, levering, distribution, lægemiddelovervågning, kontrol og anvendelse af veterinærlægemidler. Fra den 28. januar 2022 skal veterinærforskriften anvendes i alle EU-lande.

Veterinærforskriften afløser tidligere lovgivning på området. Forskriften afløser således veterinærdirektivet, som har været implementeret i lægemiddeloven og tilhørende bekendtgørelser.

Der er i veterinærforskriften artikel 60-68 indført et regelsæt for behandling af variationer. Reglerne afløser Kommissionens variationsforskriften (EF) nr. 1234/2008 med senere ændringer for lægemidler til mennesker og dyr (herefter kaldet "variationsforskriften"). Nogle få veterinærlægemidler er dog undtaget fra veterinærforskriften, jf. forskriften artikel 2, stk. 7. Variationer for disse veterinærlægemidler vil fortsat skulle behandles efter reglerne i variationsforskriften.

Variationsreglerne, som beskrevet i veterinærforskriften artikel 60-68, er suppleret af en såkaldt gennemførelsesforskriften og en vejledning om klassificering af variationer fra Koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer for veterinærlægemidler (CMDv).

Gennemførelsesforskriften indeholder et bilag, som er en liste af ændringer, der ikke kræver vurdering af Lægemiddelstyrelsen før disse implementeres af MAH (herefter kaldet "VNRA" = variations not requiring assessment). Disse ændringer skal MAH selv registrere i den europæiske lægemiddeldatabase ("UPD" = Union Product Database).

CMDv's vejledning er en liste af variationer, der kræver vurdering af Lægemiddelstyrelsen før disse implementeres af MAH (herefter kaldet "VRA" = variations requiring assessment). Disse ændringer skal MAH ansøge om hos Lægemiddelstyrelsen.

For både VNRA og VRA gælder det, at Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om godkendelse eller afslag.

Gennemførelsesforordningen og CMDV's vejledning skal ligeledes anvendes fra den 28. januar 2022.

## **1.2. Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside**

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes supplerende information om variationer. Information består af links til forordninger, vejledninger og lignende, og eventuelt 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 veterinærlægemidler, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen inden den 28. januar 2022 i henhold til de indtil da gældende regler (dvs. lægemiddelloven og tilhørende bekendtgørelser), eller efter den 28. januar 2022 i henhold til reglerne i veterinærforordningen.

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

Vejledningen omfatter derimod ikke markedsføringstilladelser, der er udstedt af Europa-Kommissionen efter den centrale procedure.

### **2.1. Afgrænsning af veterinærlægemidler**

Veterinærforordningens artikel 2 fastlægger, hvilke veterinærlægemidler forordningen finder anvendelse på. Nogle få veterinærlægemidler er undtaget fra forordningens anvendelsesområde, jf. forordningens artikel 2, stk. 7.

De veterinærlægemidler, der ikke er omfattet af veterinærforordningen, er for så vidt angår variationer i stedet reguleret af variationsforordningen med tilhørende vejledninger, jf. afsnit 1.1.

### **2.2. Homøopatiske veterinærlægemidler**

Homøopatiske veterinærlægemidler, der er registreret i overensstemmelse med veterinærforordningens artikel 86, er ikke omfattet af veterinærforordningens regler om bl.a. variationer. Ved variationer til registrerede homøopatiske veterinærlægemidler skal reglerne i variationsforordningen følges, jf. bekendtgørelse om homøopatiske lægemidler m.v.

### **2.3. Parallelimporterede veterinærlægemidler**

En parallelimportør af et veterinærlægemiddel skal i henhold til veterinærforordningen ikke have en markedsføringstilladelse til parallelimport af lægemidler til dyr. En parallelimportør skal have en tilladelse til parallelhandel, jf. veterinærforordningens artikel 102.

Forpligtelsen til at registrere eller søge om godkendelse af en variation efter reglerne i veterinærforordningen påhviler MAH i eksportlandet. Parallelimportøren af et veterinærlægemiddel skal således ikke registrere eller søge Lægemiddelstyrelsen om godkendelse af variationer for det parallelimporterede veterinærlægemiddel. I stedet skal parallelimportøren orientere Lægemiddelstyrelsen om variationer for det parallelimporterede veterinærlægemiddel i eksportlandet, som er blevet godkendt af eksportlandets myndigheder, jf. bekendtgørelse om tilladelse til parallelhandel med lægemidler til dyr. [Der henvises desuden til vejledning om parallelhandel med lægemidler til dyr.]

### **3. Variationstyper**

Variationer inddeles ifølge veterinærforordningen i følgende to typer:

1) *Variationer, som ikke kræver vurdering (VNRA) (jf. artikel 61)*

Ændringer af denne type er oplistet i gennemførselsforordningens bilag. Bilaget fastsætter krav for den enkelte ændring, som skal være opfyldt for at ændringen kan klassificeres som VNRA.

2) *Variationer, der kræver vurdering (VRA) (jf. artikel 62)*

Ændringer af denne type er oplistet i CMDV's vejledning.

Endvidere klassificeres en ændring som VRA, hvis en ændring, som ellers er indeholdt i gennemførselsforordningens bilag, ikke overholder de fastsatte krav.

For både VNRA og VRA gælder, at hvis en variation medfører konsekvensændringer af produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel ("produktinformation"), betragtes disse ændringer som en del af den pågældende variation.

#### **3.1. Variationer, som ikke kræver vurdering (VNRA)**

For at en ændring kan klassificeres som VNRA skal ændringen være indeholdt i gennemførselsforordningens bilag og de fastsatte krav skal være overholdt. Med krav menes, at de opstillede betingelser skal være opfyldt og den krævede dokumentation skal være fremlagt. Det understreges, at de fastsatte krav, der er anført for en hovedændring (hovedafsnit) skal opfyldes tillige med de fastsatte krav for den specifikke ændring (underafsnit).

Eksempel på en kvalitetsændring:

Klassificering "B.3" er hovedændringen (hovedafsnit), hvor de fastsatte krav er dokumentation, der skal fremlægges. Klassificering "B.3.a" er den specifikke ændring (underafsnit), hvor de fastsatte krav er både betingelser, der skal opfyldes og dokumentation, der skal fremlægges.

Hvis blot ét af de fastsatte krav ikke er opfyldt, skal den pågældende ændring klassificeres som VRA.

En redaktionel ændring kan ikke medtages i en registrering af en VNRA. Se afsnit 3.2 vedrørende definition af redaktionel ændring.

Gennemførselsforordningens bilag er inddelt som følger:

- A) Administrative ændringer
- B) Kvalitetsændringer
- C) Ændringer vedrørende sikkerhed, effekt og lægemiddelovervågning
- D) Ændringer vedrørende vaccineantigen-master-filen (VAMF)

### *3.1.1. Registreringsprocedure for VNRA*

Opfylder en variation de krav, der er omtalt i afsnit 3.1, skal MAH registrere variationen i UPD senest 30 dage efter at MAH har implementeret ændringen.

Vejledning om hvordan MAH skal registrere ændringen i UPD fremgår af information på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside.

Ved registrering af variationen i UPD skal MAH i feltet "submission comments" tydeligt forklare baggrunden for ændringen (scope/background). Der skal desuden angives hvad der er godkendt nu (present) og hvad der søges godkendt (proposed). Formålet er at give et overblik over den ansøgte ændring. Teksten skal være entydig og så kort og præcis som mulig. Der skal tilføjes en henvisning til tilhørende opdaterede afsnit af dossieret.

Ved registrering af variationen i UPD skal MAH samtidig medsende al nødvendig dokumentation og hvor relevant, produktresumé, mærkning og indlægsseddel. For variationer af veterinærlægemidler, der markedsføres i Danmark, skal det relevante materiale foreligge på dansk.

Ændringer, der er forbundet til VRA, kan indsendes via UPD med implementeringsdato i fremtiden.

Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om godkendelse eller afslag. Lægemiddelstyrelsen giver besked til MAH om afgørelsen ved at registrere denne i UPD. Lægemiddelstyrelsen bestræber sig på, at denne registrering sker inden for 30 dage fra MAH's registrering af variationen i UPD.

Ved afslag sender Lægemiddelstyrelsen samtidig med registreringen i UPD et afgørelsesbrev til MAH.

Ved godkendelse af en variation, der vedrører produktresumé, mærkning og/eller indlægsseddel, sender Lægemiddelstyrelsen samtidig med registreringen et brev til MAH, 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 5.2 og 5.3. Såfremt der er tale om en variation til en markedsføringstilladelse, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen efter DCP, MRP eller SRP med Danmark som referenceland, underretter Lægemiddelstyrelsen MAH og de kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater om, hvorvidt variationen godkendes eller afvises.

Hvis Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om afslag af registreringen skal MAH sørge for, at tilstanden før ændringens implementering genetableres.

## **3.2. Variationer, der kræver vurdering (VRA)**

Ændringer, der kræver vurdering, er klassificeret i CMDv's vejledning. Endvidere klassificeres en ændring som VRA, hvis en ændring, som ellers er indeholdt i gennemførelsesforordningens bilag, ikke overholder de fastsatte krav.

For VRA, der er oplistet i CMDv's vejledning og hvor der er fastsat krav til dokumentation, skal den krævede dokumentation fremlægges. Listen er dog ikke udtømmende i forhold til at nævne alle relevante dokumentationskrav, idet dokumentationskravene afhænger af variationens nærmere karakter. I tilfælde, hvor variationen indebærer en påvirkning af indholdet i veterinærlægemidlets dossier, skal alle opdaterede afsnit af dossieret fremlægges sammen med variationsansøgningen.

Redaktionelle ændringer af veterinærlægemidlets dossier betragtes generelt som en del af den VRA, der angår den pågældende del af dossieret. I sådanne tilfælde er der således ikke behov for at behandle de redaktionelle ændringer som en særskilt VRA. Disse bør i stedet tydeligt fremhæves i variationsansøgningen som redaktionelle ændringer. Sammen med ansøgningen skal MAH desuden vedlægge en erklæring om, at indholdet af den relevante del af dossieret ikke er ændret ved den redaktionelle ændring i videre omfang end den ansøgte variation. Eksempelvis omfatter en redaktionel ændring fjernelse af forældet eller overflødig tekst, men ikke fjernelse af specifikationsparametre eller fremstillingsbeskrivelser.

CMDv's vejledning er inddelt som følger og supplerer dermed gennemførelsesforordningens bilag:

- E) Administrative ændringer
- F) Kvalitetsændringer
- G) Ændringer vedrørende sikkerhed, effekt og lægemiddelovervågning
- H) Ændringer vedrørende vaccineantigen-master-filen (VAMF) eller platform teknologi master-filen (PTMF)
- I) Ændring af de(n) aktive substans(er), styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller fødevareproducerende dyrearter.

### *3.2.1. Ansøgningsprocedure for VRA*

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, ekspertrapport eller 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 CMDv eller fra EMA (se afsnit 4) skal kopi af denne anbefaling medsendes.

Variationsansøgningsskema skal hentes på Europa-Kommissionens hjemmeside (esubmission.ema.europa.eu).

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

Ved variationer, der medfører ændringer i produktresuméet, skal 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 veterinærlægemiddel 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 forlængelse af, at en af variationerne er blevet godkendt, er det således ansøgers ansvar at indsende et konsolideret produktresumé, indlægseddelse 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.

### *3.2.2. Gruppering*

Gruppering er kun en mulighed for VRA, jf. artikel 64 i veterinærforordningen. Dvs. gruppering er ikke muligt for VNRA. Dermed er det heller ikke muligt at gruppere VRA med VNRA.

Det anbefales at undgå at gruppere variationer, som ikke er relaterede. F.eks. gruppering af kvalitetsændringer og ændringer vedrørende sikkerhed/effekt.

Hvis der samtidigt ansøges om flere ændringer vedrørende samme markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen, kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema.

Hvis der for flere rent nationale markedsføringstilladelser med samme MAH og som er udstedt af Lægemiddelstyrelsen, søges om én eller flere identiske ændringer kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema.

### *3.2.3. Worksharing*

Worksharing er kun en mulighed for VRA, jf. artikel 65 i veterinærforordningen. Dvs. worksharing er ikke muligt for VNRA.

Hvis der for flere markedsføringstilladelser med samme MAH og som er udstedt af forskellige kompetente myndigheder, søges om én eller flere identiske ændringer kan samtlige ændringer anføres på samme ansøgningsskema.

### *3.2.4. Behandling af ansøgningen*

Veterinærforordningens artikel 66 og 67 fastsætter procedurerne for behandling af variationsansøgningen, herunder sagsbehandlingsfrister. På CMDV's hjemmeside er der adgang til yderligere information, herunder CMDV-vejledninger, som bl.a. indeholder oplysninger om procedurerne, sagsbehandling og tidsplaner.

Efter modtagelse af en ansøgning bekræfter Lægemiddelstyrelsen inden for 15 dage modtagelsen af en valid ansøgning.

Såfremt en variationsansøgning mangler oplysninger og/eller dokumentation fastsætter Lægemiddelstyrelsen en rimelig tidsfrist til, at MAH kan supplere ansøgningen med de manglende oplysninger og/eller dokumentation.

Når en valid ansøgning er modtaget, vurderer Lægemiddelstyrelsen ansøgningen.

CMDV's vejledning om klassificering af variationer indeholder i bilaget oplysning om de generelt forudsatte sagsbehandlingsfrister for vurdering af de forskellige oplyste variationer.

Som udgangspunkt skal Lægemiddelstyrelsens vurdering være udarbejdet senest 60 dage efter modtagelsen af en valid ansøgning (standard frist). Fristen kan dog forlænges til 90 dage, hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at variationsansøgningens kompleksitet kræver dette (forlænget frist). MAH vil i så fald blive underrettet om forlængelsen. Fristen for visse

mindre komplicerede VRA er forkortet til 30 dage (reduceret frist). Der er desuden mulighed for at ansøge om en yderligere forkortet tidsfrist på 22 dage ved variationer, der kræver hestevurdering.

Hvis Lægemiddelstyrelsen efter vurdering af ansøgningen ønsker yderligere information kan Lægemiddelstyrelsen inden for fristen anmode MAH om at fremlægge supplerende oplysninger inden for en bestemt tidsfrist. I tilfælde heraf suspenderes tidsfristen på de 30, 60 eller 90 dage. Dvs. de angivne sagsbehandlingsfrister inkluderer ikke den tid, MAH bruger på at besvare forespørgsler fra Lægemiddelstyrelsen.

For en grupperet variationsansøgning, hvor der indgår mere end én variation, anvendes den længste af disse variationers sagsbehandlingsfrister. Det anbefales som nævnt i afsnit 3.2.2. at undgå at gruppere variationer, som ikke er relaterede, f.eks. kvalitetsændringer og ændringer vedrørende sikkerhed/effekt. Hvis sådanne ændringer grupperes vil de følge sagsbehandlingsfristen på 90 dage (forlænget frist).

Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om godkendelse eller afslag af ansøgningen. Behandling af en 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.

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

MAH må først implementere variationen, når Lægemiddelstyrelsen har godkendt variationen og ændret markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med variationen og har fastsat en frist for implementeringen, jf. forordningens artikel 68, stk. 1.

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

Variationer, der ikke er klassificeret i gennemførelsesforordningens bilag (gældende for VNRA) eller i CMDv's vejledning (gældende for VRA), skal automatisk klassificeres som VRA. Som udgangspunkt med en sagsbehandlingsfrist svarende til reduceret frist. Fristen kan dog forlænges, hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at variationsansøgningens kompleksitet kræver dette (standard eller forlænget frist). CMDv's vejledning indeholder allerede disse VRA, som i vejledningen er identificeret ved klassificering "z", eksempelvis kvalitetsændring F.I.a.1.z.

MAH kan dog vælge at anmode Lægemiddelstyrelsen om en anbefaling til klassificering af en ændring. Proceduren for sådan en anmodning er beskrevet i CMDv vejledning om anmodninger om klassificering. Anbefalinger givet gennem denne procedure bliver som udgangspunkt gjort tilgængelige på hjemmesider for CMDv og EMA.

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

For variationer, der har indvirkning på veterinærlægemedlets 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 5.2 og 5.3, mens særlige situationer er beskrevet i afsnit 5.4.

Med hensyn til øvrige variationer, der ikke har indvirkning på veterinærlægemidlets 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.

### **5.1 Implementering af variationer, der ikke har indvirkning på veterinærlægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel**

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

### **5.2 Implementering af variationer, der har indvirkning på veterinærlægemidlets 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 Lægemiddelstyrelsens 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 der 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 Lægemiddelstyrelsens godkendelse af variationen.

I forhold til betingelse 1), så anbefales det, at oplysningen fremgår mellem indlægssedlens overskrift og afsnittet med navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen. Lægemiddelstyrelsen 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 Lægemiddelstyrelsen krav om, at ændring af mærkning og/eller indlægsseddel skal være implementeret senest 6 måneder efter Lægemiddelstyrelsens godkendelse af variationen.

Lægemiddelstyrelsen 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 veterinærlægemiddel omfatter forhold vedrørende sikkerheden for anvendelsen af veterinærlægemidlet, vil det af Lægemiddelstyrelsens godkendelse fremgå om indlægsseddel skal ændres umiddelbart samt om der stilles krav om tilbagetrækning af veterinærlægemidlet.

### **5.3 Anmeldelse til Medicinpriser af variationer, der har indvirkning på veterinærlægemidlets mærkning og/eller indlægsseddel**

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

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. 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).

### **5.4 Særlige situationer**

#### *5.4.1 Ændring af navn eller adresse på MAH eller repræsentanten*

En ændring af navn eller adresse på MAH er en VNRA og kan således gennemføres ved registrering i UPD, jf. afsnit 3.1.

En ændring af navn eller adresse på en repræsentant er en VRA med klassificering E.z. Ændringen skal således godkendes af Lægemiddelstyrelsen efter ansøgning.

For begge variationstyper skal variationen anmeldes til Medicinpriser via DKMANet, medmindre de berørte lægemidler ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Ændringen skal anmeldes for hele D. Sp.nr. på samme tid. 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 5.4.4.

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 5.4.4.

#### *5.4.2 Ny repræsentant eller sletning af repræsentant*

En ændring, hvor der skiftes til ny repræsentant, eller hvor repræsentanten slettes, er en VRA med klassificering E.z. Ændringen skal således godkendes af Lægemiddelstyrelsen efter ansøgning.

Efter godkendelsen skal variationen anmeldes til Medicinpriser via DKMANet, medmindre de berørte lægemidler ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Der skal anmeldes for hele D. Sp.nr. på samme tid. 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.

#### *5.4.3 Ny MAH samt evt. konsekvenser for lægemidlets navn*

En ændring til ny MAH er en VRA med klassificering E.z. Ændringen skal således godkendes af Lægemiddelstyrelsen efter ansøgning.

Hvis navnet på MAH indgår i navnet på veterinærlægemidlet (såkaldt fællesnavn), skal der ved ansøgningen om godkendelse af variationen om ændring i MAH søges om tilladelse til ændring af lægemiddelnavnet. Når både MAH og lægemiddelnavnet ændres, skal implementeringsprocessen for ændring af lægemiddelnavn følges, jf. afsnit 5.4.4. nedenfor.

Efter godkendelse af ny MAH skal variationen anmeldes til Medicinpriser via DKMANet, medmindre de berørte lægemidler ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Der skal anmeldes for hele D. Sp.nr. på samme tid. 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.

#### 5.4.4 Nyt lægemiddelnavn

En ændring af veterinærlægemidlets navn er en VNRA med klassificering A.2 og kan således gennemføres ved registrering i UPD, jf. afsnit 3.1. Dette forudsætter imidlertid, at det nye navn er godkendt af Lægemiddelstyrelsen. Vejledning om hvordan MAH skal ansøge om et nyt lægemiddelnavn findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Variationen skal registreres i UPD inden for 30 dage fra accept af navnet. Der kan ske godkendelse af en implementeringsdato i fremtiden.

Ændring af lægemiddelnavnet skal anmeldes til Medicinpriser via DKMAnet efter godkendelse af variationen, medmindre de berørte lægemidler ikke er eller ikke tidligere har været markedsført. Der skal anmeldes for hele D.Sp.nr. på samme tid. Ved anmeldelsen tilkender MAH at være parat til at markedsføre de nye pakninger med den godkendte navneændring.

Indgår navnet på MAH i veterinærlægemidlets 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.

Ved implementeringen af de nye pakninger, skal der samtidig uploades en opdateret indlægsseddel på [www.indlaegssedel.dk](http://www.indlaegssedel.dk).

#### 5.4.5 Afregistrering af en form eller styrke

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

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

For ikke-markedsførte veterinærlægemidler 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, [godkendelse@dkma.dk](mailto:godkendelse@dkma.dk).

Hvis afregistreringen forventes at påvirke dyresundheden, f.eks. 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 veterinærlægemidlet ikke længere skal markedsføres.

Det kan være relevant at sende direkte information til dyrlæger mv. med rådgivning om, hvordan denne mangelsituation kan håndteres. Ligeledes kan Lægemiddelstyrelsen vælge at informere om situationen på styrelsens hjemmeside.

#### *5.4.6 Ændret komposition*

Ved ændring af veterinærlægemidlets komposition er MAH forpligtet til at sikre, at de relevante aktører, f.eks. dyrlæger og apoteker, er behørigt informeret om disse ændringer forud for introduktionen af veterinærlægemidlet med den ændrede komposition på markedet. Ligeledes er MAH forpligtet til at sikre relevant information om den ændrede komposition på pakningsmaterialet.

Ved ændring af veterinærlægemidlets 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 veterinærlægemidlets udseende eller smag er forandret, kan det ændrede veterinærlægemiddel 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.

#### *5.4.7 Ændret opbevaringstid eller opbevaringsbetingelser*

Ved ændring i et veterinærlægemiddels opbevaringstid stiller Lægemiddelstyrelsen krav om, at det på markedet værende veterinærlægemiddel 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 veterinærlægemiddel, der er på markedet, som udgangspunkt trækkes tilbage.

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

#### *5.4.8 Ad hoc ompakning af veterinærlægemidler*

Hvis MAH har behov for at foretage en ad hoc ompakning i en kortere periode på nyt pakkested, skal dettes søges som en VNRA med klassificering B.21 og kan således gennemføres ved registrering i UPD, jf. afsnit 3.1. Dette gælder også for veterinærlægemidler godkendt efter MRP og DCP. For mere detaljerede oplysninger henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

## **[6. Gebyr**

Afsnittet afventer udstedelse af ny bekendtgørelse om gebyrer for lægemidler og lægemiddelvirksomheder m.v. (gebyrbekendtgørelse).]

## **7. Afløsning af tidligere vejledning**

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

*Lægemiddelstyrelsen, den xx 2022*

## Referencer

*Veterinærforordningen:* Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF

*Veterinærdirektivet:* Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler

*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

*Gennemførelsesforordning:* Kommissionens Gennemførelsesforordning (EU) 2021/17 af 8. januar 2021 om oprettelse af en liste over variationer, der ikke kræver vurdering, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6

*Bekendtgørelse om homøopatiske lægemidler m.v.:* Bekendtgørelse nr. xx af xx 2022 om ændring af bekendtgørelse om homøopatiske lægemidler m.v.

*Bekendtgørelse om tilladelse til parallelhandel med lægemidler til dyr:* Bekendtgørelse nr. xx af xx 2022 om tilladelse til parallelhandel med lægemidler til dyr

*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

*Vejledning om parallelhandel med lægemidler til dyr:* Vejledning nr. xx af xx 2022 om parallelhandel med lægemidler til dyr

*CMDv vejledning om klassificering af VRA:* Guidance on the details of the classification of variations requiring assessment according to Article 62 of Regulation (EU) 2019/6 for veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those variations” af 9. september 2021.

*CMDv vejledning om anmodninger om klassificering:* Procedural advice for requests for the classification of variations not already listed in Commission Implementing Regulation (EU) 2021/17 or EMA/CMDv Guidance on the details of the classification of variations requiring assessment according to Article 62 of Regulation (EU) 2019/6.