

June 2014

NOTICE TO APPLICANTS

APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION



TABLE OF CONTENTS

- 1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION**
- 2. PRODUCTS CONCERNED BY THIS APPLICATION⁷**
- 3. TYPES OF CHANGE(S)**
- 4.a Type II variations - new indications - orphan medicinal product information**
- 4.b Type II variations - Paediatric requirements**
- 4.c Type II variations - Extended data/market exclusivity**

ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

DECLARATION OF THE APPLICANT

SIGNATURE

NOTES

FORM VALIDATION

1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

Human Veterinary





National Authorisation in MRP

EU Authorisation

National Authorisation

+ -

Type of Application (tick all applicable options)

- Single variation  Type IA_{IN}
- Grouping of variations Type IA
- Including a line extension³  Type IB unforeseen² 
- Worksharing Type IB
- Type II
- Type II Art. 29⁴ 

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

- Indication
- Paediatric requirements
- Safety
- Following Urgent Safety Restriction
- Quality
- Annual variation for human influenza vaccines
- Non-food producing target species
- Other

Name and address of the Applicant/MA Holder⁵ 


Company Name

Address

City

Postcode

Country

Name and address of contact person⁶ 

+ -

Member State(s) + -

Title

First name

Surname

Company Name

2. PRODUCTS CONCERNED BY THIS APPLICATION⁷



(Invented) Name

[Redacted]



Pharmaceutical Form: Tablet



Strength:
100 mg

[Redacted]

Active Substance(s):

[Redacted]

Add Active Substance(s)

MA Holder Name

[Redacted]

MA Number⁸

[Redacted]



[Redacted]



see Annex A

see Annex B



(Invented) Name

[Redacted]



Pharmaceutical Form: Tablet



Strength:
200 mg

[Redacted]

Active Substance(s):

[Redacted]

Add Active Substance(s)

MA Holder Name [redacted]

MA Number^B [redacted] + - i

see Annex A see Annex B

+ -

(Invented) Name [redacted]

+ -

Pharmaceutical Form: Solution for injection

Strength: 50 mg/ml

Active Substance(s): [redacted]

Add Active Substance(s)

MA Holder Name [redacted]

MA Number^B [redacted] + - i

see Annex A see Annex B

3. TYPES OF CHANGE(S)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variation included in this application: Please follow instructions below to add variation

To add a variation Item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.4	14



		Procedure type	
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - </div>

<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	II	<input type="button" value="+"/> <input type="button" value="-"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	II	<input type="button" value="+"/> <input type="button" value="-"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	C.I.4	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	II	<input type="button" value="+"/> <input type="button" value="-"/>

PRECISE SCOPE AND BACKGROUND FOR CHANGE, AND JUSTIFICATION FOR GROUPING, WORKSHARING AND CLASSIFICATION OF UNFORESEEN CHANGES (if applicable)



(include a description and background of all the proposed changes. In case of grouping and worksharing a justification should be provided in a separate paragraph. If a variation concerns an unforeseen change, include a justification for its proposed classification).

Denne grupperte type II-endrings søknaden gjelder oppdatering av SPC og PIL for [redacted] tabletter 100 mg og 200 mg og [redacted] injeksjonsvæske 50 mg/ml i henhold til ny versjon av Company Core Data Sheet (CCDS) versjon 16. Oppdateringene er gjort i punkt 4.4 og 4.8 i SPC, og pakningsvedlegget er tilsvarende oppdatert. Siste QRD-templat er brukt.

I pkt. 4.4 er det lagt til en ny forsiktighetsregel om alvorlige bulløse reaksjoner. Det samme er lagt til i pkt. 4.8 Bivirkninger, Hud- og underhudssykdommer, frekvens ikke kjent. Dette stammer fra samme datagrunnlag og er regnet som én endring.

Severe bullous reactions

Clinical Overview: [redacted] all formulations and severe skin reactions notably toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens Johnson Syndrome (SJS); [redacted]

Pkt. 4.8 er i tillegg oppdatert med nye bivirkninger som stammer fra 13 ulike datagrunnlag, og som dermed regnes som 13 endringer (ikke regnet med Clinical Overview: [redacted] all formulations and severe skin reactions notably toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens Johnson Syndrome (SJS); [redacted] på nytt):

Neutropenia, agranulocytosis

Clinical Overview: [redacted] all formulations and white blood cell disorders (neutropenia & agranulocytosis); [redacted]

Pancreatitis/acute pancreatitis, dry mouth, constipation

Clinical Overview: [redacted] all formulations and pancreatitis [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and salivation disorders including dry mouth; [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and constipation [redacted]

Anaphylactic/anaphylactoid reaction including shock

Clinical Overview: [redacted] oral formulation and anaphylaxis; [redacted]

Decreased appetite

Clinical Overview: [redacted] all formulations and appetite decreased; [redacted]

Parkinsonism, parosmia

Clinical Overview: [redacted] all formulations and parkinsonian symptoms; [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and abnormal smell; [redacted]

Confusional state/delirium, hallucination

Clinical Overview: [redacted] all formulations and confusion/delirium; [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and hallucinations [redacted]

Libido decreased

Clinical Overview: [redacted] all formulations and decreased libido [redacted]

Eczema, severe skin reactions sometimes fatal including toxic epidermal necrolysis/Stevens- Johnson syndrome, Bullous dermatitis and Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms

Clinical Overview: [redacted] all formulations and eczema [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and severe skin reactions notably toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens Johnson Syndrome (SJS); [redacted]

Clinical Overview: [redacted] all formulations and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS); [redacted]

Punkt 4.8 Bivirkninger er omarbeidet slik at bivirkningene nå er listet opp i henhold til organklassesystemet og deretter i henhold til frekvensklassifisering, og ikke etter frekvens slik det er i nåværende SPC. Dette gir en bedre oversikt.

Vi har hatt en grundig gjennomgang av SPC, og har lagt til ett avsnitt i pkt. 4.4 og en bivirkning i pkt. 4.8 som har vært godkjent og inkludert i SPC tidligere, men som dessverre har blitt fjernet ved feiltakelser. Vi håper at Legemiddelverket




godtar at vi nå har lagt de til igjen. Detaljerte forklaringer for hvert punkt følger under.

I SPC for tablettene er følgende lagt til i pkt. 4.4, Forstyrrelser i lungefunksjon:
Svært sjeldne tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner, noen fatale, er observert, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi ("respiratory distress-syndrome" hos voksne). En mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon i blodet kan være medvirkende (se pkt. 4.5 og 4.8).


Dette avsnittet, som var godkjent for lenge siden, ble ved en feil utelatt fra pkt. 4.4 i forbindelse med en endringssøknad som ble sendt inn i november 2003 og godkjent i juni 2004. SPCen ble da oppdatert i henhold til SPC Guideline fra desember 1999, noe som innebar flytting og kopiering av tekst, f.eks. fra 4.8 til 4.4/4.5. Dette ble gjort riktig i SPC for [redacted] injeksjonsvæske (teksten ble kopiert og inkludert i både pkt. 4.4 og 4.5), men ble kun kopiert inn i pkt. 4.5 under overskriften Narkose for tablettene. I denne overskriften henvises det til pkt. 4.4 og 4.8, men teksten har altså ved en feiltakelse manglet i pkt. 4.4 til nå. Håper at Legemiddelverket godtar at vi nå har lagt det til igjen.

I SPC for tablettene er hypertyreose lagt til i pkt. 4.8, Endokrine sykdommer:
Vanlige: Hypotyreose, hypertyreose noen ganger dødelig (se pkt. 4.4).
(nåværende: Hypotyreose, noen ganger dødelig (se pkt. 4.4).)
Denne bivirkningen ble slettet fra SPCen ved en feiltakelse i forbindelse med en endringssøknad sendt inn i februar 2007 (CCDSv9) og feilen har ikke blitt oppdaget for nå. Håper at Legemiddelverket godtar at vi nå har lagt det til igjen.

Til sist er pakningsvedlegget oppdatert med de samme nye bivirkningene som SPC, men bivirkningsavsnittet er i tillegg utvidet noe med bivirkninger som allerede er med i den nåværende SPCen, men som har vært litt for lite presist formulert i pakningsvedlegget.


PRESENT ^{9,10}	 PROPOSED ^{9,10}	
SPC tabletter: 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler <i>Forstyrrelser i lungefunksjon (se pkt. 4.8):</i> Dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet, som f.eks. interstitiell pneumonitt. Røntgenundersøkelse av lungene bør derfor utføres på pasienter med anstrengelsesutløst dyspné enten dette opptrer isolert eller er assosiert med nedgang i generell allmenntilstand (slapphet, vekttap og feber). [redacted] behandlingen bør revurderes, da interstitiell pneumonitt vanligvis er reversibel ved tidlig seponering av [redacted] (kliniske symptomer forsvinner vanligvis innen 3-4 uker, etterfulgt av en langsommere forbedring av røntgenfunn og lungefunksjon som tar flere måneder). Kortikosteroidterapi bør vurderes. 4.8 Bivirkninger Svært vanlige (>1/10) Gastrointestinale sykdommer: Milde gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser) som vanligvis opptrer i	SPC tabletter: 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler <i>Forstyrrelser i lungefunksjon (se pkt. 4.8):</i> Dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet, som f.eks. interstitiell pneumonitt. Røntgenundersøkelse av lungene bør derfor utføres på pasienter med anstrengelsesutløst dyspné enten dette opptrer isolert eller er assosiert med nedgang i generell allmenntilstand (slapphet, vekttap og feber). [redacted] behandlingen bør revurderes, da interstitiell pneumonitt vanligvis er reversibel ved tidlig seponering av [redacted] (kliniske symptomer forsvinner vanligvis innen 3-4 uker, etterfulgt av en langsommere forbedring av røntgenfunn og lungefunksjon som tar flere måneder). Kortikosteroidterapi bør vurderes. <u>Svært sjeldne tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner, noen fatale, er observert, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi ("respiratory distress - syndrome" hos voksne). En mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon i blodet kan være medvirkende (se pkt. 4.5 og 4.8).</u> Nytt avsnitt: <u>Alvorlige bulløse reaksjoner</u> <u>Livstruende eller fatale kutane reaksjoner, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Ved tegn eller symptomer på SJS, TEN (dvs. progressivt hudutslett ofte med blemmer eller slimhinnelesjoner) skal behandling med [redacted] avsluttes straks.</u> 4.8 Bivirkninger  <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i> Svært sjeldne: Trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi. Ikke kjent: <u>Nøytropeni, agranulocytose.</u>	+ -

	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
	<p>oppladningsfasen av behandlingen og går tilbake ved dosereduksjon. Hud- og underhudssykdommer: Fotosensitivitet (se pkt. 4.4). Sykdommer i lever og galleveier: Isolert økning i serumtransaminaser, vanligvis moderat (1,5 til 3 ganger normalområdet) kan ses i begynnelsen av behandlingen. Verdiene normaliseres vanligvis ved dosereduksjon eller kan også være spontant forbigående.</p> <p>Øyesykdommer: Mikroavleiringer i cornea vanligvis begrenset til området under pupillen. De kan være assosiert med en farget halo i blendende lys eller tåkesyn. Avleiringene består av komplekse lipidavleiringer og de er reversible etter seponering.</p> <p>Vanlige (>1/100 til <1/10) Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Tretthet, ørhet, anoreksi. Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Hypotyreose, noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). Hud- og underhudssykdommer: Skifergrå eller blålig pigmentering av huden kan skje ved langtidsbruk med høy daglig dose. En slik pigmentering vil sakte forsvinne etter seponering. Sykdommer i lever og galleveier: Akutt leverskade med høy serumtransaminase og/eller ikterus, inkludert leversvikt, noen ganger med letal utgang (se pkt. 4.4). Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Pulmonær toksisitet (alveolær/interstitiell pneumonitt eller fibrose, pleuritt, bronchiolitis obliterans/ bronchilitis obliterans organisert pneumoni (BOOP)), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). Nevrologiske sykdommer: Ekstrapyramidal tremor, mareritt og søvnforstyrrelser. Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Proksimal muskelsvakhet. Hjertesykdommer: Bradykardi, vanligvis moderat og doserelatert.</p> <p>Mindre vanlige (>1/1000 til <1/100) Nevrologiske sykdommer: Perifer sensorimotor nevropati og/eller myopati, vanligvis reversible etter seponering (se pkt. 4.4). Hjertesykdommer: Nye arytmier eller forverring av eksisterende arytmi, som kan føre til hjertestans (se pkt. 4.4 og 4.5). Overledningsforstyrrelser (SA-blokk, AV-blokk av ulike grader) (se pkt. 4.4).</p> <p>Svært sjeldne (<1/10000) Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi. Hud- og underhudssykdommer: Alopesi, erytem ved</p>	<p><i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> Ikke kjent: Angionevrotisk ødem (Quincke's ødem), <u>anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkl. sjokk.</u></p> <p><i>Endokrine sykdommer</i> Vanlige: Hypotyreose, hypertyreose noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: "Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion" (SIADH).</p> <p><i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i> Ikke kjent: <u>Redusert appetitt.</u></p> <p><i>Psykiatriske lidelser</i> Ikke kjent: <u>Forvirring/delirium, hallusinasjon.</u></p> <p><i>Nevrologiske sykdommer</i> Vanlige: Ekstrapyramidal tremor, mareritt og søvnforstyrrelser. Mindre vanlige: Perifer sensorimotor nevropati og/eller myopati, vanligvis reversible etter seponering (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: Cerebellar ataksi, forhøyet benignt intrakranielt trykk (pseudotumor cerebri), hodepine. Ikke kjent: <u>Parkinsonisme, parosmi.</u></p> <p><i>Øyesykdommer</i> Svært vanlige: Mikroavleiringer i cornea vanligvis begrenset til området under pupillen. De kan være assosiert med en farget halo i blendende lys eller tåkesyn. Avleiringene består av komplekse lipidavleiringer og de er reversible etter seponering. Svært sjeldne: Optisk nevropati/nevritt som kan utvikle seg til blindhet (se pkt. 4.4).</p> <p><i>Hjertesykdommer</i> Vanlige: Bradykardi, vanligvis moderat og doserelatert. Mindre vanlige: Nye arytmier eller forverring av eksisterende arytmi, som kan føre til hjertestans (se pkt. 4.4 og 4.5). Overledningsforstyrrelser (SA-blokk, AV-blokk av ulike grader) (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: Markert bradykardi eller sinusarrest hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller hos eldre pasienter. Ikke kjent: Torsade de pointes.</p> <p><i>Karsykdommer</i> Svært sjeldne: Vaskulitt.</p> <p><i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Vanlige: Pulmonær toksisitet (alveolær/interstitiell pneumonitt eller fibrose, pleuritt, bronchiolitis obliterans/ bronchilitis obliterans organisert pneumoni (BOOP)), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: Bronkospasmer hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt, spesielt astmapasienter. ARDS, hvorav noen fatale, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi (mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon, se pkt. 4.4 og 4.5). Ikke kjent: Lungeblødning.</p> <p><i>Gastrointestinale sykdommer</i></p>	

	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
	<p>strålebehandling, hudutslett vanligvis uspesifikt, eksfoliativ dermatitt. Sykdommer i lever og galleveier: Kronisk leversykdom (pseudoalkoholhepatitt og cirrhose), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Bronkospasmer hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt, spesielt astmapasienter. ARDS, hvorav noen fatale, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi (mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon, se pkt. 4.4 og 4.5). Nevrologiske sykdommer: Cerebellar ataksi, forhøyet benignt intrakranielt trykk (pseudotumor cerebri), hodepine. Endokrine sykdommer: "Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion" (SIADH). Hjertesykdommer: Markert bradykardi eller sinusarrest hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller hos eldre pasienter. Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Epididymitt, impotens. Øyesykdommer: Optisk nevropati/nevritt som kan utvikle seg til blindhet (se pkt. 4.4). Karsykdommer: Vaskulitt. Undersøkelser: Forhøyet kreatinin.</p> <p>Ikke kjent Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Lungeblødning. Forstyrrelser i immunsystemet: Angionevrotisk ødem (Quincke's ødem). Hud -og underhudssykdommer:Urticaria. Hjertesykdommer: Torsade de pointes</p>	<p>Svært vanlige: Milde gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser) som vanligvis opptrer i oppladningsfasen av behandlingen og går tilbake ved dosereduksjon. Ikke kjent: <u>Pankreatitt/akutt pankreatitt, tørr munn, forstoppelse.</u> <i>Sykdommer i lever og galleveier</i> Svært vanlige: Isolert økning i serumtransaminaser, vanligvis moderat (1,5 til 3 ganger normalområdet) kan ses i begynnelsen av behandlingen. Verdiane normaliseres vanligvis ved dosereduksjon eller kan også være spontant forbigående. Vanlige: Akutt leverskade med høy serumtransaminase og/eller ikterus, inkludert leversvikt, noen ganger med letal utgang (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: Kronisk leversykdom (pseudoalkoholhepatitt og cirrhose), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). <i>Hud- og underhudssykdommer</i> Svært vanlige: Fotosensitivitet (se pkt. 4.4). Vanlige: Skifergrå eller blålig pigmentering av huden kan skje ved langtidsbruk med høy daglig dose. En slik pigmentering vil sakte forsvinne etter seponering. Svært sjeldne: Alopeci, erytem ved strålebehandling, hudutslett vanligvis uspesifikt, eksfoliativ dermatitt. Ikke kjent: <u>Eksem, urticaria, alvorlige, noen ganger fatale hudsykdommer inkl. toksisk epidermal nekrolyse/Stevens-Johnson syndrom, bulløs dermatitt og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).</u> <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> Vanlige: Proksimal muskelsvakhet. <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> Svært sjeldne: Epididymitt, impotens. Ikke kjent: <u>Nedsatt libido.</u> <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Vanlige: Tretthet, ørhet, anoreksi. <i>Undersøkelser</i> Svært sjeldne: Forhøyet kreatinin.</p> <p><u>Melding av mistenkte bivirkninger</u>  <u>Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.</u></p>	
	<p>SPC injeksjonsvæske 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler</p>	<p>SPC injeksjonsvæske 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler Nytt avsnitt: <u>Alvorlige bulløse reaksjoner</u> <u>Livstruende eller fatale kutane reaksjoner Stevens-</u></p>	<p>+</p> <p>-</p>







	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
	<p>4.8 Bivirkninger</p> <p>Vanlige (>1/100 til <1/10): Hjertesykdommer: Bradykardi (vanligvis moderat). Karsykdommer: Blodtrykksfall (vanligvis moderat og forbigående). Alvorlig hypotensjon eller sirkulatorisk kollaps kan oppstå ved overdosering eller for rask injeksjon. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Reaksjoner ved injeksjonsstedet som smerte, erytem, ødem, nekrose, ekstravasasjon, infiltrasjon, inflammasjon, indurasjon, tromboflebitt, flebitt, cellulitt, infeksjon, pigmentforandringer (se pkt. 4.4).</p> <p>Svært sjeldne (<1/10 000): Hjertesykdommer: Uttalt bradykardi, sinusarrest som krever avbrytelse av behandlingen, spesielt hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller eldre pasienter. Opptreden av nye arytmier, eller forverring av eksisterende arytmier, noen ganger etterfulgt av hjertestans (se pkt. 4.4.1 og 4.5). Nevrologiske sykdommer: Forhøyet benignt intrakranielt trykk (pseudotumor cerebri), hodepine. Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</p>	<p><u>Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolise (TEN) (se pkt. 4.8). Ved tegn eller symptomer på SJS, TEN (dvs. progressivt hudutslett ofte med blommer eller slimhinnelesjoner) skal behandling med [REDACTED] avsluttes straks.</u></p> <p>4.8 Bivirkninger</p> <p><i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i> Ikke kjent: <u>Nøytropeni, agranulocytose.</u></p> <p><i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> Ikke kjent: Angionevrotisk ødem (Quincke's ødem).</p> <p><i>Endokrine sykdommer</i> Ikke kjent: Hypertyreoidisme.</p> <p><i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i> Ikke kjent: <u>Redusert appetitt.</u></p> <p><i>Psykiatriske lidelser</i> Ikke kjent: <u>Forvirring/delirium, hallusinasjon.</u></p> <p><i>Nevrologiske sykdommer</i> Svært sjeldne: Forhøyet benignt intrakranielt trykk (pseudotumor cerebri), hodepine. Ikke kjent: <u>Parkinsonisme.</u></p> <p><i>Hjertesykdommer</i> Vanlige: Bradykardi (vanligvis moderat). Svært sjeldne: Uttalt bradykardi, sinusarrest som krever avbrytelse av behandlingen, spesielt hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller eldre</p>	

PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
<p>Interstitiell pneumonitt (se pkt. 4.4), alvorlige respiratoriske komplikasjoner (ARDS), noen ganger fatale, bronkospasmer og/eller apné hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt, spesielt astmapasienter. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Rødming/ varmfølelse, svetting, kvalme, anafylaktisk sjokk. Sykdommer i lever og galleveier: Isolert økning av serumtransaminaser, vanligvis moderat (1,5 til 3 ganger normalverdier) ved begynnelsen av behandlingen. Verdiene kan normaliseres spontant eller ved dosereduksjon. Akutt leverskade med høy serumtransaminase og/eller ikterus, inkludert leversvikt, noen ganger med letal utgang (se pkt. 4.4).</p> <p>Ikke kjent: Endokrine sykdommer: Hypertyreoidisme. Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Ryggsmerter. Forstyrrelser i immunsystemet: Angionevrotisk ødem (Quincke's ødem). Hud -og underhudssykdommer: Urticaria. Hjertesykdommer: Torsade de pointes</p>	<p>pasienter. Opptreden av nye arytmier, eller forverring av eksisterende arytmier, noen ganger etterfulgt av hjertestans (se pkt. 4.4.1 og 4.5). Ikke kjent: Torsade de pointes.</p> <p><i>Karsykdommer</i> Vanlige: Blodtrykksfall (vanligvis moderat og forbigående). Alvorlig hypotensjon eller sirkulatorisk kollaps kan oppstå ved overdosering eller for rask injeksjon.</p> <p><i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Svært sjeldne: Interstitiell pneumonitt (se pkt. 4.4), alvorlige respiratoriske komplikasjoner (ARDS), noen ganger fatale, bronkospasmer og/eller apné hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt, spesielt astmapasienter.</p> <p><i>Gastrointestinale sykdommer</i> Ikke kjent: <u>Pankreatitt/akutt pankreatitt.</u></p> <p><i>Sykdommer i lever og galleveier</i> Svært sjeldne: Isolert økning av serumtransaminaser, vanligvis moderat (1,5 til 3 ganger normalverdier) ved begynnelsen av behandlingen. Verdiene kan normaliseres spontant eller ved dosereduksjon. Akutt leverskade med høy serumtransaminase og/eller ikterus, inkludert leversvikt, noen ganger med letal utgang (se pkt. 4.4).</p> <p><i>Hud- og underhudssykdommer</i> Ikke kjent: <u>Eksem, urticaria, alvorlige, noen ganger fatale hudsykdommer inkl. toksisk epidermal nekrolyse/Steven-Johnson syndrom, bulløs dermatitt og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).</u></p> <p><i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> Ikke kjent: Ryggsmerter.</p> <p><i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i> Ikke kjent: <u>Nedsatt libido.</u></p> <p><i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Vanlige: Reaksjoner ved injeksjonsstedet som smerte, erytem, ødem, nekrose, ekstravasasjon, infiltrasjon, inflammasjon, indurasjon, tromboflebitt, flebitt, cellulitt, infeksjon, pigmentforandringer (se pkt. 4.4). Svært sjeldne: Rødming/varmfølelse, svetting, kvalme, anafylaktisk sjokk.</p> <p><u>Melding av mistenkte bivirkninger</u> <u>Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning</u></p>	

	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
		<p><u>av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.</u></p>	
Text	<p>Pakningsvedlegg tabletter</p> <p>4. Mulige bivirkninger</p> <p>Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.</p> <p>Risiko for bivirkning øker med behandlingstidens lengde og ved høy dosering. Fordi [REDACTED] forsvinner langsomt ut av kroppen, kan bivirkninger forekomme i flere måneder etter avbrutt medisinerings.</p> <p><i>Svært vanlige (rapportert hos mer enn 10 % av pasientene):</i> Ufarlige opphopninger av fettstoffer i øyets hornhinne og eventuelt endrede synsopplevelser (halofenomen, tåkesyn). Kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser. Overfølsomhet for lys.</p> <p><i>Vanlige (rapportert hos 1-10 % av pasientene):</i> Ufarlig lav hjerterytme (bradykardi). Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelfunksjon.</p>	<p>Pakningsvedlegg tabletter </p> <p>4. Mulige bivirkninger</p> <p>Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.</p> <p>Risiko for bivirkning øker med behandlingstidens lengde og ved høy dosering. Fordi [REDACTED] forsvinner langsomt ut av kroppen, kan bivirkninger forekomme i flere måneder etter avbrutt medisinerings.</p> <p><u>Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): Ufarlige avleiringer av fettstoffer i øyets hornhinne, eventuelt assosiert med endrede synsopplevelser (halofenomen, tåkesyn). Avleiringene går tilbake hvis man slutter med [REDACTED]. Kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser, vanligst i starten av behandlingen. Overfølsomhet i huden for lys, inkludert sol. Økte leverenzymmer i blodet i starten av behandlingen.</u></p>	<p>+</p> <p>-</p>

	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
	<p>Trøtthet, svimmelhet, avmagring. Leverpåvirkning, Muskelsvakhet. Skjelvinger, mareritt og søvnforstyrrelse. Symptomer som økt åndenød og hoste, samt feber og vektreduksjon kan skyldes lungepåvirkning. Gråblå misfarging av huden som forsvinner etter behandlingsstopp.</p> <p><i>Mindre vanlige (rapportert hos mellom 1-0,1 % av pasientene):</i> Rytmeforstyrrelser. Nervesykdom/muskelsykdom.</p> <p><i>Svært sjeldne (rapportert hos mindre enn 0,01 % av pasientene):</i> Blodpåvirkninger (blodbildeforandringer). Alvorlige synsforstyrrelser som kan føre til blindhet. Leverskade. Vanskelighet med å koordinere bevegelser, hodepine. Inflammasjon (betennelse) i bitestikler, impotens. Kramper i luftrørenes muskulatur. Hudreaksjoner, håravfall. Betennelse i åreveggen. Uttalt lav hjerterytm (bradykardi). For stor utskillelse av antidiuretisk hormon, som kan føre til at man drikker for mye i forhold til mengden urin som skilles ut.</p> <p><i>Frekvens ikke kjent:</i> Kortvarige noe dyptliggende hevelser i hud og slimhinner (angionevrotisk ødem). Lungeblødning. Torsade de pointes (en alvorlig hjerterytmeforstyrrelse).</p> <p>Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.</p>	<p>Vanlige (<u>kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer</u>): Ufarlig lav hjerterytm (bradykardi). Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelens funksjon (<u>utskillelse av for mye eller for lite hormon</u>). Trøtthet, svimmelhet, avmagring. <u>Leverskade, gulsott, leversvikt som kan være dødelig. Proksimal muskelsvakhet. Skjelvinger, mareritt og søvnforstyrrelse. Lungebivirkninger som kan gi symptomer som økt åndenød, hoste, feber og vektreduksjon. Gråblå misfarging av huden som forsvinner sakte etter behandlingsstopp.</u></p> <p>Mindre vanlige (<u>kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer</u>): <u>Forstyrrelser av hjerterytm. Sykdom i perifere nerver eller muskler som vanligvis går over hvis man slutter med [REDACTED].</u></p> <p>Svært sjeldne (<u>kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer</u>): <u>Forandringer i blodet (trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, forhøyet kreatinin). Betennelse i synsnerven som kan føre til blindhet (optisk nevropati/nevritt). Kronisk leversykdom som kan være dødelig. Vanskelighet med å utføre koordinerte bevegelser, godartet (benignt) forhøyet trykk i hjernen, hodepine. Betennelse i bitestiklene, impotens. Kramper i luftrørenes muskulatur hos pasienter med alvorlige pusteproblemer, akutte pusteproblemer (kalt ARDS) rett etter kirurgi og narkose. Hudreaksjoner som utslett, flassing og rødhet, håravfall. Betennelse i åreveggen. Markert lav hjerterytm (bradykardi) eller sinusarrest hos pasienter med sinusknutesykdom og/ eller hos eldre. For stor utskillelse av antidiuretisk hormon som kan føre til at man skiller ut for lite urin.</u></p> <p>Frekvens ikke kjent: Hevelser i hud og slimhinner (angionevrotisk ødem). <u>Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkl. sjokk. Lungeblødning. Torsade de pointes (en alvorlig hjerterytmeforstyrrelse). Forandringer i blodet (nøytropeni, agranulocytose). Redusert appetitt. Forvirring, hallusinasjoner. Parkinsonisme. Forvrengte luktinntrykk. Betennelse i bukspyttkjertelen. Tørr munn, forstoppelse. Eksem, elveblest. Alvorlige hudsykdommer som kan være dødelige (kalt TEN, SJS, DRESS). Nedsatt libido.</u></p> <p><u>Melding av bivirkninger</u> Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. <u>Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om</u></p>	

PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	i
	<u>sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.</u>	
<p>Pakningsvedlegg injeksjonsvæske Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.</p> <p>Risiko for bivirkning øker med behandlingstidens lengde og ved høy dosering. Fordi [REDACTED] forsvinner langsomt ut av kroppen, kan bivirkninger forekomme etter avbrutt medisinerings.</p> <p>Vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 100, men færre enn 1 av 10 pasienter): Langsom hjerterefrekvens. Blodtrykksfall. Reaksjoner ved injeksjonsstedet som smerte, rødme, hevelse og fargeforandringer. Alvorlig hypotensjon eller sirkulatorisk kollaps ved overdosering eller for rask injeksjon.</p> <p>Svært sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 10 000): Hodepine. Leverskade. Betennelse i lungene. Kramper i luftrørens muskulatur. Hjerterytmeforstyrrelser. Rødming, varmfølelse, svetting, kvalme, allergiske reaksjoner.</p> <p>Frekvens ikke kjent: Kortvarige noe dyptliggende hevelser i hud og slimhinner (angionevrotisk ødem). Forhøyet stoffskifte (hypertyreoidisme). Ryggsmerter. Torsade de pointes (en alvorlig hjerterytmeforstyrrelse).</p> <p>Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.</p>	<p>Pakningsvedlegg injeksjonsvæske Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.</p> <p>Risiko for bivirkning øker med behandlingstidens lengde og ved høy dosering. Fordi [REDACTED] forsvinner langsomt ut av kroppen, kan bivirkninger forekomme etter avbrutt medisinerings.</p> <p>Vanlige (<u>kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer</u>): Langsom hjerterefrekvens (<u>bradykardi</u>). Blodtrykksfall. Reaksjoner ved injeksjonsstedet som smerte, rødme, hevelse, <u>vevssdød, betennelser, infeksjon, inntrengning av legemidlet i omkringliggende vev, fortykkelse, betennelse i åreveggen som kan føre til dannelse av blodpropp, betennelse i bindevev og pigmentforandringer</u>. Alvorlig hypotensjon eller sirkulatorisk kollaps ved overdosering eller for rask injeksjon.</p> <p>Svært sjeldne (<u>kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer</u>): Hodepine, <u>godartet (benignt) forhøyet trykk i hjernen. Akutt leverskade inkl. leversvikt og/eller gulsott, kan være dødelig. Økning av leverenzymmer i blodet ved starten av behandlingen. Betennelse i lungene. Alvorlige pusteproblemer (kalt ARDS) som kan være dødelig, Kramper i luftrørens muskulatur og/ eller pustestans hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt. Uttalt bradykardi, sinusarrest, spesielt hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller hos eldre. Nyoppståtte arytmier, eller forverring av eksisterende arytmier, noen ganger fulgt av hjerrestans. Rødming, varmfølelse, svetting, kvalme, anafylaktisk sjokk.</u></p> <p>Frekvens ikke kjent: Hevelser i hud og slimhinner (angionevrotisk ødem). Forhøyet stoffskifte (hypertyreoidisme). Ryggsmerter. Torsade de pointes (en alvorlig hjerterytmeforstyrrelse). Forandringer i blodet (nøytropeni, agranulocytose). Redusert appetitt. <u>Forvirring, hallusinasjoner. Parkinsonisme. Betennelse i bukspyttkjertelen. Eksem, elveblest. Alvorlige hudsykdommer som kan være dødelige kalt TEN, SJS, DRESS. Nedsatt libido.</u></p> <p><u>Melding av bivirkninger</u> <u>Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde</u></p>	<p>+</p> <p>-</p>

	PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}	
		<u>fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.</u>	
Image			
			
	D-U-N-S number ¹¹ <input type="text"/>	D-U-N-S number ¹¹ <input type="text"/>	
	EU or National ASMF reference number ¹² <input type="text"/>	EU or National ASMF reference number ¹² <input type="text"/>	
	OTHER APPLICATIONS ¹³ 		
Text	<div style="background-color: #cccccc; height: 40px;"></div>		

4.a Type II variations - new indications - orphan medicinal product information

(For human medicinal products only; mark this section N/A if the variation does not relate to a new indication)

Select flag if not applicable; section will not be displayed.

4.b Type II variations - Paediatric requirements

(For human medicinal products only; section to be completed only for variations concerning a new indication or for variations related to PIP implementation)

(Note: The notion of 'global marketing authorisation' as stated in Article 6(1)2nd subparagraph of Directive 2001/83/EC, as amended, should be taken into account for products belonging to the same¹⁴ marketing authorisation holder)



Select flag if not applicable; section will not be displayed.

4.c Type II variations - Extended data exclusivity/market protection:

Select flag if not applicable; section will not be displayed.

ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

The following amended product information proposals are provided in the relevant sections of the EU-CTD format or NTA volume 6B format, where applicable:

Summary of product characteristics 

Manufacturing Authorisation Holder responsible for batch release and conditions of the Marketing Authorisation¹⁷



Labelling

Package leaflet

Mock-ups¹⁸



Specimens¹⁸



DECLARATION OF THE APPLICANT

I hereby submit a notification/application for the above Marketing Authorisation(s) to be varied in accordance with the proposals given above. I declare that *(Please tick appropriate declarations)*:

There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel);

Where applicable, all conditions as set for the variation(s) concerned are fulfilled;

For type IA notifications: the required documents as specified for the changes concerned have been submitted;

Where applicable, national fees have been prepaid or will be paid in accordance with national requirements;

This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs *(for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing)* or both to EMA and (Co-)Rapporteur *(for products within the Centralised Procedure)* or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/CMS *(as applicable)* and the EMA;

For worksharing or grouped variations affecting more than one MA: the MAs concerned belong to the same MAH.

Change(s) will be implemented from¹⁹:  Next production run/next printing

Date

After approval

SIGNATURE

Proof of payment (when relevant)

Title RA officer



First name [Redacted]

Surname [Redacted]

Status (Job title) RA officer

For worksharing/grouping for more than one MA: the main signatory confirms authorisation to sign on behalf of the designated contacts as specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form for each of the MAs concerned.

Date [Redacted]

Main Signatory²¹  

Additional Signatory 

NOTES

- ¹ **Human Medicinal Products:** Number to be completed by the Marketing Authorisation Holder, reflecting the correct sequential Mutual Recognition Procedure Number according to Chapter 1 of the 'Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure' (<http://www.hma.eu>).
Veterinary Medicinal Products: Variation number to be issued by the Reference Member State before submission of the application according to the corresponding VMRFG Best Practice Guide (<http://www.hma.eu>).
Centralised procedure: The sequential EMA procedure number (not the MAH's internal number) should be provided here, when known to the Marketing Authorisation Holder. For worksharing procedures with EMA as reference authority, the 'high-level' EMA worksharing procedure number needs to be provided.
Purely nationally authorised products: Number to be completed according to requirements of the relevant National Competent Authority
- ² A variation is considered 'unforeseen' when the proposed variation is not considered a minor variation of Type IB following the Commission Guideline, or has not been classified as a Type IB variation in an Article 5 recommendation. When one or more of the conditions established in the guideline for a Type IA variation are not met, the concerned change may be submitted as a Type IB variation unless the change is specifically classified as a major variation of Type II.
- ³ If the variations are part of a grouped submission including a line-extension, this application form should be considered an annex to the application form for the extension application.
- ⁴ Type II variation submitted under Article 29 of Regulation (EC) No 1901/2006.
- ⁵ For worksharing or grouped variations affecting more than one MA, indicate the MA holder to be used as reference MA holder for the handling of the procedure.
- ⁶ As specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form. If different, attach letter of authorisation. For worksharing or grouped variations affecting more than one MA, a single contact should be designated for the application (see also Signatory box below). In case of national marketing authorisations, several contact points in different Member States can be introduced for type II variations and worksharing.
- ⁷ If this list is very extensive (more than 20 products) it may be added as annex to the application form. For products authorised via the Centralised Procedure, the Annex A of the product(s) concerned should be provided as an Annex to the application form. For worksharing procedures submitted to the EMA, which include nationally authorised products, relevant product and Member State details should be provided as an Annex B to the application form (Using the *template on the EMA website*).
- ⁸ Indicate the MA numbers affected. For the MRP variation number, which is a product specific number, see the Best Practice Guide on Variations, Chapter 1, example: NL/H/0123/001-004/IB/033/G. For purely nationally authorised products: number to be completed according to requirements of the relevant National Competent Authority.
- ⁹ Specify the precise present and proposed wording or specification, including dossier section number(s) at the lowest possible level.
- ¹⁰ For SPC, labelling and package leaflet changes, underline or highlight the changed words presented in the table above or provide as a separate Annex. To underline, set italic or set bold, select the words and use following key combinations: CTRL+U, CTRL+I, CTRL+B on Windows and CMD+U, CMD+I, CMD+B on Mac.
- ¹¹ If applicable, include D-U-N-S number, The Data Universal Numbering System (D-U-N-S) is a system developed by DUN & Bradstreet (D&B) which assigns a unique digit numeric identifier to a single business entity. It is used in this case to facilitate the identification of manufacturing sites outside of EEA.
- ¹² If applicable, include EU or National ASMF reference number (only if EU ASMF reference number is not available)
- ¹³ Due to complexity it is not necessary to complete this section for worksharing or grouped variations affecting more than one MA.
- ¹⁴ Same applicant/marketing authorisation holder: as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licencees").
- ¹⁵ To be ticked when the PIP Opinion includes a waiver
- ¹⁶ To be ticked only if there is a product-specific waiver opinion covering all the subsets of the paediatric population.
- ¹⁷ Only for centrally authorised products (Annex II of the EU MA).
- ¹⁸ See Chapter 7 of Volume 6A of the Notice to Applicants or Transfer of information contained in Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 7(<http://www.hma.eu>) or Dossier requirements for Centrally Authorised Products (<http://www.ema.europa.eu>).

¹⁹ Only to be completed for Type IB and Type II variations.

20

²¹ The main signatory is mandatory.

