

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Livensa 300 mikrogram/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert plaster på 28 cm² indeholder 8,4 mg testosteron og afgiver 300 mikrogram testosteron på 24 timer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Tyndt, gennemsigtigt, ovalt depotplaster af matrixtypen, bestående af tre lag: et gennemsigtigt bagsidelag, et klæbende matrixlag med lægemiddel og en beskyttelsesfilm, som fjernes før brug. Overfladen på hvert plaster er påtrykt T001.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Livensa er indiceret til behandling af hypoaktiv seksuel lyst (*Hypoactive sexual desire disorder, HSDD*) hos kvinder med bilateral ovariectomi og hysterectomi (kirurgisk induceret menopause) i samtidig østrogenbehandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede daglige testosterondosis er 300 mikrogram. Dosis opnås ved vedvarende applicering af plastret to gange ugentligt. Plastret bør erstattes med et nyt plaster hver 3. eller 4. dag. Der må kun anvendes et plaster ad gangen.

Samtidig østrogenbehandling

Relevant brug af og restriktioner forbundet med østrogenbehandling bør overvejes, før behandlingen med Livensa indledes og ved rutinemæssig revurdering af behandlingen. Fortsat anvendelse af Livensa anbefales kun, mens samtidig brug af østrogen menes at være relevant (dvs. den laveste, effektive dosis i kortest mulige tid).

Det anbefales, at patienter, der er behandlet med konjugeret ekvint østrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*), undlader at anvende Livensa, da effekten ikke er påvist (se pkt. 4.4 og 5.1).

Varighed af behandlingen

Respons på behandlingen med Livensa bør vurderes inden for 3-6 måneder efter behandlingsstart for at afgøre, om det er relevant at fortsætte behandlingen. Patienter, som ikke oplever en fordel af behandlingen, der kan betegnes som meningsfuld, bør revurderes, og det bør overvejes at seponere behandlingen.

Da virkningen og sikkerheden af Livensa ikke er blevet vurderet i forsøg af længere varighed end 1 år, anbefales det at foretage en vurdering af behandlingen hver 6. måned.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført undersøgelser af patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført undersøgelser af patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Livensa anbefales til brug hos kirurgisk menopausale kvinder op til 60 år. I overensstemmelse med forekomsten af HSDD foreligger der begrænsede data for patienter, som er over 60 år.

Pædiatrisk population

Der ingen relevant brug af Livensa i den pædiatriske population.

Indgivelsesmåde

Plastrets klæbende side skal anbringes på et tørt og rent hudområde på maven under taljen. Der bør skiftes mellem de enkelte applikationssteder. Der bør være et interval på mindst 7 dage imellem placering på samme sted. Plastret bør ikke sættes på brysterne eller andre områder på kroppen. Det anbefales at benytte et hudområde, som har mindst mulige rynker, og som ikke er dækket af tætsiddende tøj. Området må ikke være fedtet, beskadiget eller irriteret. For at forhindre, at Livensas klæbeevne påvirkes, bør der ikke benyttes creme, lotion eller talkum på det hudområde, hvor plastret skal sidde.

Plastret bør påsættes umiddelbart efter åbning af brevet og fjernelse af begge dele af beskyttelsesfilmen. Plastret presses på plads med et fast tryk i cirka 10 sekunder. Der skal være god hudkontakt, især langs kanten af plastret. Hvis et område af plastret sidder løst, bør det trykkes fast på huden. Hvis plastret løsner sig for tidligt, kan det sættes på igen. Hvis samme plaster ikke kan bruges igen, skal et nyt plaster sættes på et andet sted. I begge tilfælde bør den oprindelige behandlingsplan opretholdes. Plastret er fremstillet til at blive siddende under brusebad, karbad, svømning og motion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Kendskab til eller mistanke om brystcancer eller brystcancer i anamnesen. Mistanke om østrogenafhængig neoplasie. En hvilken som helst anden tilstand, som svarer til kontraindikationerne for brug af østrogen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige advarsler

Androgene reaktioner

Med regelmæssige mellemrum under behandlingen bør læger monitorere patienter for potentielle, androge bivirkninger (f.eks. acne, ændringer i hårvækst eller hårtab). Patienterne bør rådes til også selv at vurdere, om de får uønskede androge bivirkninger. Tegn på virilisering som dybere stemme, hirsutisme og forstørrelse af clitoris kan være irreversibelt, og seponering af behandlingen bør overvejes. I kliniske forsøg var disse reaktioner reversible hos størstedelen af patienterne (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed

Svær erythem, lokale ødemer og blærer kan forekomme på grund af overfølsomhed over for plastret på applikationsstedet. Brug af plastret bør ophøre, hvis dette forekommer.

Langsigtet sikkerhed, herunder brystcancer

Livensas sikkerhed er ikke vurderet i dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg med længere varighed end 1 år. Der foreligger kun få oplysninger om den langsigtede sikkerhed, herunder effekten på brystvæv, det kardiovaskulære system og øget insulinresistens.

Data i litteraturen vedrørende testosterons indflydelse på risikoen for brystcancer hos kvinder er begrænsede, de giver intet klart billede og er modstridende. Den langsigtede påvirkning af brystet ved testosteronbehandling kendes ikke. Derfor bør patienterne monitoreres omhyggeligt for brystkræft i overensstemmelse med den aktuelt accepterede screeningpraksis og den enkelte patients behov.

Kardiovaskulær sygdom

Patienter, hos hvem der var kendskab til kardiovaskulær sygdom, har ikke været genstand for undersøgelser. Patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, især hypertension, og patienter, hos hvem der er kendskab til kardiovaskulær sygdom, bør monitoreres omhyggeligt. Monitoreringen bør især være rettet mod ændringer i blodtryk og vægt.

Diabetespatienter

Hos diabetespatienter kan testosterons metaboliske virkning nedsætte blodglukose og dermed behovet for insulin. Patienter med diabetes mellitus har ikke været genstand for undersøgelser.

Virkninger på endometriet

Der foreligger kun få oplysninger om testosterons virkning på endometriet. De begrænsede data, som vurderer effekten af testosteron på endometriet, gør det hverken muligt at drage konklusioner af nogen art eller komme med beroligende udsagn om incidensen af endometriecancer.

Ødem

Ødem (med eller uden kongestiv hjerteinsufficiens) kan være en alvorlig komplikation af høje doser af testosteron eller andre anabole steroider hos patienter med eksisterende hjerte-, nyre- eller leversygdom. Dette forventes dog ikke ved den lave dosis testosteron, Livensa-plastret afgiver.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Livensa må ikke anvendes til naturligt menopausale kvinder

Effekt og sikkerhed af Livensa hos naturligt menopausale kvinder med HSDD i samtidig østrogenbehandling med eller uden progestogen er ikke undersøgt. Derfor anbefales Livensa ikke til naturligt menopausale kvinder.

Livensa må ikke anvendes til kvinder med samtidig CEE

Mens Livensa er indiceret med samtidig østrogenbehandling, udviste den undergruppe af patienter, som fik oralt konjugeret økvint østrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*), ikke nogen signifikant bedring af den seksuelle funktion. Derfor bør Livensa ikke anvendes til kvinder i samtidig behandling med CEE (se pkt. 4.2 og 5.1).

Niveauer af thyroideahormoner

Androgener kan nedsætte niveauet af thyroxin-bindende globulin, hvilket giver lavere totale T4-serumniveauer og øget optagelse af T3- og T4-resin. Niveauerne af frie thyroideahormoner er imidlertid uændret, og der er ingen klinisk evidens for dysfunktion af thyroidea.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser. Når testosteron gives samtidig med antikoagulantia, kan den antikoagulerende effekt forstærkes. Patienter, som får orale antikoagulantia, skal monitoreres tæt, især når testosteronbehandlingen indledes eller seponeres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Livensa må ikke anvendes til kvinder, som er eller kan blive gravide.

Testosteron kan inducere viriliserende effekter hos det kvindelige foster, når det gives til en gravid kvinde. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

I tilfælde af utilsigtet eksponering under graviditet skal brugen af Livensa seponeres.

Amning

Livensa må ikke anvendes af kvinder, som ammer.

Fertilitet

Der er ingen data for virkningen af Livensa på fertilitet

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Livensa påvirker ikke evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienterne skal dog informeres om, at der er blevet rapporteret migræne, søvnløshed, opmærksomhedsforstyrrelser og dobbeltsyn under behandling med Livensa.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Den hyppigst rapporterede bivirkning (30,4%) var reaktioner på applikationsstedet. Størstedelen af disse bivirkninger bestod af mild erythem og kløe og førte ikke til, at patienter trak sig ud af forsøget.

Det var også meget almindeligt at hirsutisme blev rapporteret. De fleste rapporter, der drejede sig om hagen og overlæben, var milde ($\geq 90\%$), og mindre end 1% af alle patienter trak sig ud af forsøget på grund af hirsutisme. Hirsutisme var reversibelt hos de fleste patienter.

Andre androgene bivirkninger, som almindeligvis blev rapporteret var acne, dybere stemme og alopeci. Mere end 90% af disse rapporter blev anset som milde. Disse reaktioner var reversible hos de fleste patienter. Mindre end 1% trak sig ud af forsøget på grund af nogle af disse reaktioner. Alle andre almindelige bivirkninger gik over hos de fleste patienter.

Liste over bivirkninger i tabelform

Under den 6-måneders dobbeltblinde anvendelse forekom følgende bivirkninger i behandlingsgruppen (n=549) med større incidens end i placebogruppen (n=545). Investigatorerne bedømte derfor, at bivirkningerne muligvis eller sandsynligvis er relateret til behandlingen med Livensa. Hvis en bivirkning forekom med større frekvens i det integrerede fase III-forsøg (Livensa-patienter n=1.498, placebo-patienter n=1.297), vil denne frekvens være rapporteret i tabellen. Hyppighederne er defineret som meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Sinusitis
Blod- og lymfesystem			Unormal koagulationsfaktor
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring			Øget appetit
Psyriske forstyrrelser		Søvnløshed	Ophidselse, angst
Nervesystemet		Migræne	Opmærksomhedsforstyrrelse, dysgeusi, nedsat balance, hyperæstesi, oral paræstesi, forbigående iskæmisk anfald
Øjne			Dobbeltsyn, røde øjne

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Hjerte			Hjertebanken
Luftveje, thorax og mediastinum		Dybere stemme	Tæthed i næsen, tæthed i struben
Mave-tarm-kanalen		Mavesmerter	Diaré, mundtørhed, kvalme
Hud og subkutane væv	Hirsutisme	Acne, alopeci	Eksem, øget svedafsondring, rosacea
Knogler, led, muskler og bindevæv			Arthritis
Det reproduktive system og mammae		Bystsmerter	Cyste i brystet, opsvulmet clitoris, forstørret clitoris, genitalkløe, brænden i vagina
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på applikationsstedet (erythem, kløe)		Anasarka, asteni, trykken for brystet, ubehag i brystet
Undersøgelser		Vægtforøgelse	Unormalt fibrinogen i blodet, øget hjerterytme, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, unormal leverfunktionstest, forhøjede triglycerider i blodet

4.9 Overdosering

Måden, Livensa administreres på, gør overdosering usandsynlig. Når plastret fjernes, falder serumtestosteronniveauet hurtigt (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer for det genitale system, androgener, ATC-kode: G03BA03

Virkningsmekanisme

Testosteron, det vigtigste cirkulerende androgen hos kvinder, er et naturligt forekommende steroid, som udskilles af ovarierne og binyrerne. Hos præmenopausale kvinder er testosterons produktionsrate 100-400 mikrogram/24 timer, hvoraf halvdelen stammer fra ovarierne som enten testosteron eller en prækursor. Serumniveauerne af androgener falder med alderen hos kvinder. Hos kvinder, som har fået begge æggestokke fjernet, falder serumniveauet af testosteron med cirka 50% få dage efter indgrebet.

Livensa er en transdermal behandling af HSDD, som øger kvindens seksuelle lyst, idet der opnås testosteronkoncentrationer, som svarer til det præmenopausale niveau.

Klinisk virkning og sikkerhed

To multicenter, dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg af seks måneders varighed med 562 (INTIMATE SM1) og 533 (INTIMATE SM2) kvinder med ovariectomi og hysterectomi (kirurgisk induceret menopause) i alderen 20 til 70 år med HSDD, som samtidig fik østrogen, blev anvendt til at vurdere Livensas effekt og sikkerhed. Fuldstændig tilfredsstillende seksuel aktivitet (primært endpoint), seksuel lyst og bekymring forbundet med lav seksuel lyst (sekundære endpoints) blev vurderet med validerede værktøjer.

I den kombinerede forsøgsanalyse ved uge 24 var forskellen i gennemsnitshyppigheden af fuldstændig tilfredsstillende episoder mellem Livensa og placebo på 1,07 per 4 uger.

En signifikant højere procentdel af de kvinder, som fik Livensa, end de kvinder, som fik placebo, rapporterede en fordel i de tre endpoints, som kvinderne betragtede som klinisk betydningsfulde. De kombinerede fase III-data ekskluderede patienter, som tog oral CEE og som ikke havde nogen væsentlig forbedring af den seksuelle funktion. Ifølge disse data responderede 50,7% af kvinderne (n=274), som blev behandlet med Livensa, og 29,4% af dem, der blev behandlet med placebo (n=269), på det primære endpoint, som var fuldstændig tilfredsstillende seksuel aktivitet. En respondent var prædefineret til at have en stigning i 4-ugers-frekvensen af tilfredsstillende aktiviteter på > 1.

Der sås effekt af Livensa ved 4 uger efter behandlingsstart (først målte tidspunkt) og ved alle månedlige effekt-tidspunkter derefter.

Effekt kontra placebo var signifikant i en række undergrupper, som omfattede patienter opdelt i henhold til følgende baseline-karakteristika: alder (alle undergrupper op til 65 år); legemsvægt (op til 80 kg) og fjernelse af æggestokke (op til for 15 år siden).

Analyser af undergrupper tyder på, at indgivelsesvejen og typen af samtidig østrogenbehandling (transdermal østradiol, oralt konjugeret ekvint østrogen (CEE), oralt ikke-CEE) kan påvirke patientens respons. En respondentanalyse i de centrale fase II- og III-forsøg viste signifikante forbedringer af alle tre væsentlige kliniske endpoints sammenlignet med placebo hos patienter, der samtidig fik transdermale og orale ikke-CEE østrogener. Imidlertid udviste den undergruppe af patienter, som fik oral CEE, ikke signifikant forbedret seksuel aktivitet sammenlignet med placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Testosteron fra Livensa transporteres igennem intakt hud via en passiv diffusionsproces, som primært kontrolleres af gennemtrængning af stratum corneum. Livensa er udviklet til systemisk udskillelse af 300 mikrogram/dag. Efter applikation af plastrer på huden på maven nås maksimale serumkoncentrationer af testosteron i løbet af 24-36 timer med stor, interindividuel variabilitet. Serumkoncentrationer af testosteron når steady state ved applikationen af det andet plaster i et behandlingsregime med to plastre ugentligt. Livensa påvirkede ikke serumkoncentrationerne af sexhormonbindende globulin (SHBG), østrogener eller binyrehormoner.

Serumkoncentrationer af testosteron og SHBG hos patienter, som fik Livensa i kliniske sikkerheds- og effektforsøg.						
Hormon	Baseline		Uge 24		Uge 52	
	N	Middel (SEM)	N	Middel (SEM)	N	Middel (SEM)
Fri testosteron (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Total testosteron (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
DHT (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
SHBG (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)
DHT = dihydrotestosteron, SHBG = kønshormonbindende globulin						
SEM = Standard Error of the Mean						

Distribution

Hos kvinder er cirkulerende testosteron primært bundet i serum til SHBG (65-80%) og til albumin (20-30%), hvilket kun giver 0,5-2% som fri fraktion. Affiniteten af bindingen til serum SHBG er relativt høj, og det vurderes, at den SHBG-bundne fraktion ikke bidrager til biologisk aktivitet. Bindingen til albumin har relativt lav affinitet og er reversibel. Den albuminbundne fraktion og den ubundne fraktion betegnes samlet 'biotilgængelig' testosteron. Mængden af SHBG og albumin i serum og den totale testosteronkoncentration afgør distributionen af fri og biotilgængelig testosteron. Serumkoncentrationen af SHBG påvirkes af indgivelsesvejen for den samtidige østrogenbehandling.

Biotransformation

Testosteron metaboliseres primært i leveren. Testosteron metaboliseres til flere 17-ketosteroider, og yderligere metabolisme resulterer i inaktive glucuronider og andre konjugater. Testosterons aktive metabolitter er østradiol og dihydrotestosteron (DHT). DHT har større affinitet til SHBG end testosteron. DHT-koncentrationerne steg parallelt med testosteronkoncentrationerne under behandlingen med Livensa. Der var ingen signifikant forskel i serumøstradiol og østronniveauet hos patienter behandlet med Livensa i op til 52 uger sammenlignet med baseline.

Når Livensa-plastret fjernes, falder testosteron serumkoncentrationen til værdier tæt på baseline inden for 12 timer på grund af den korte, eksponentielle halveringstid (cirka 2 timer). Der var ingen tegn på akkumulering af testosteron over 52 ugers behandling.

Eliminering

Testosteron udskilles primært i urinen som glucuronsyre- og svovlsyrekonjugater af testosteron og dets metabolitter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske forsøg med testosteron har kun vist virkninger, som kan forklares på grundlag af hormonprofilen.

Testosteron er påvist at være ikke-genotoksisk. Ikke-kliniske forsøg af forholdet mellem testosteronbehandling og cancer tyder på, at høje doser kan fremme tumurvækst i kønsorganer, brystkirtler og lever hos laboratoriedyr. Signifikansen af disse data for anvendelse af Livensa hos mennesker kendes ikke.

Testosteron har en maskuliniserende virkning på hunrottefostre, når det administreres i en subkutan dosis på 0,5 eller 1 mg/dag (som propionat ester) til drægtige rotter under organogenesen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Bagsidelag

Gennemsigtig bagsidefilm af polyethylen

Blæktryk

Sunset yellow FCF (E110)

Litholrubin BK (E180)

Kobber phthalocyanin blåt pigment.

Selvklæbende matrixlag med lægemiddel

Sorbitanoleat

Akryl copolymer klæbestof, som indeholder 2-ethylhexyl-akrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidon co-polymer.

Beskyttelsesfilm

Silikoniseret polyesterfilm.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvert plaster ligger i et forseglet, lamineret brev. Brevet er fremstillet af fødevaregodkendt papir/LDPE/aluminiumfolie/ethylen methakrylsyre copolymer (ydre til indre lag). Ethylen methakrylsyre copolymer (Surlyn) danner varme-forseglinglaget, som gør, at brevets to laminerede materialestykker kan varmekforsegles sammen, hvorved de danner et brev.
Kartoner med 2, 8 og 24 plastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Depotplastret må ikke skylles ud i toilettet.

Det brugte depotplaster skal foldes på midten, så plastret klæbes sammen, og bortskaffes på en sikker måde for at holde det væk fra børn (f.eks. i en papirkurv).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
64331 Weiterstadt
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/351/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. juli 2006
Dato for seneste fornyelse: 28. juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
64331 Weiterstadt
Tyskland

Warner Chilcott France
Parc d'activité de la Grande Brèche
5 rue Désir Prévost
91070 Bondoufle
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil fortsætte med at indsende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSURs) hver 6. måned, med mindre andet specificeres af CHMP.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) dateret 19. september 2010, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (æske med 2, 8 eller 24 plastre)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Livensa 300 mikrogram/24 timer depotplaster
Testosteron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 plaster på 28 cm² indeholder 8,4 mg testosteron og afgiver 300 mikrogram testosteron på 24 timer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Sorbitanoleat, 2-ethylhexyl-akrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidon copolymer, E110, E180, kobber phthalocyanin blå pigment, polyethylen, silikoniseret polyesterfilm.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 depotplastre
8 depotplastre
24 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Påsættes straks efter, at depotplastret er taget ud af brevet.

Læs indlægssedlen inden brug.

Transdermal anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
64331 Weiterstadt
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/351/001-003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Livensa

Isæt flap her for at lukke.

Information på indersiden af flappen

Hvornår plastret skal påsættes:

Plastret skal skiftes to gange om ugen. Vælg to dage og afkryds feltet. Skift kun plastret på disse to dage.

- ☐ Søndag + onsdag
- ☐ Mandag + torsdag
- ☐ Tirsdag + fredag
- ☐ Onsdag + lørdag
- ☐ Torsdag + søndag
- ☐ Fredag + mandag
- ☐ Lørdag + tirsdag

Fortsæt brugen, så længe lægen ordinerer det.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Livensa 300 mikrogram/24 timer depotplaster
Testosteron
Transdermal anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 depotplaster

1 plaster på 28 cm² indeholder 8,4 mg testosteron og afgiver 300 mikrogram testosteron på 24 timer.

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Livensa 300 mikrogram/24 timer depotplaster Testosteron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Livensa til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. LivensVirkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Livensa
3. Sådan skal De bruge Livensa
4. BivirkningerLivens
5. OpbevarLivensing
6. Yderligere oplysninger

1. LIVENSVIRKNING OG ANVENDELSE

Livensa er et depotplaster, som konstant afgiver små mængder testosteron, som absorberes i blodet igennem huden. Testosteronet i Livensa er det samme hormon, som mænd og kvinder producerer naturligt.

Efter at æggestokkene er fjernet, falder testosteronniveauet til det halve i sammenligning med niveauet før indgrebet. Fald i testosteron er blevet forbundet med nedsat seksuel lyst, reducerede seksuelle tanker samt nedsat seksuel ophidselse. Et eller flere af disse problemer kan give personlige problemer eller problemer i parforholdet. Den medicinske betegnelse for denne tilstand er hypoaktiv seksuel lyst, også kaldet HSDD.

Livensa anvendes til behandling af HSDD.

Livensa er beregnet til brug hos kvinder op til 60 år, som:

- har ringe seksuel lyst, hvilket giver problemer eller bekymringer, og
- har fået fjernet begge æggestokke, og
- har fået fjernet livmoderen (hysterektomi), og
- som får østrogenbehandling.

Der kan gå mere end en måned, før De mærker en bedring. Hvis De ikke har mærket nogen positiv virkning af Livensa i løbet af 3-6 måneder, bør De fortælle deres læge det, og han/hun vil foreslå, at behandlingen afbrydes.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE LIVENSA

Brug ikke Livensa

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for testosteron eller et af de øvrige indholdsstofferLivens (se pkt. 'Yderligere oplysninger' til sidst i denne indlægsseddel).
- Hvis De tidligere har haft brystkræft. Hvis De i øjeblikket har brystkræft, eller har mistanke om, at De har brystkræft. Hvis De tidligere har haft, i øjeblikket har eller har mistanke om, at De har en anden kræfttype, som af Deres læge er blevet beskrevet som forårsaget eller stimuleret af det kvindelige hormon østrogen. Sådanne kræfttyper kaldes også "østrogenafhængig" kræft.

- Hvis De har andre sygdomme, som gør, at Deres læge mener, at anvendelse af østrogen og/eller testosteron ikke er velegnet.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Livensa

- hvis De har eller har haft sygdomme i hjerte, lever eller nyrer. Ødem kan være en alvorlig komplikation fra høje doser testosteron, men det forventes dog ikke med de lave doser testosteron, der frigøres fra Livensa-plastret.
- hvis De har kræft i livmoderslimhinden (endometriecancer) skal De være klar over, at der kun er en lille mængde tilgængeligt information om testosterons virkning på livmoderslimhinden (endometriet).
- hvis De lider af sukkersyge, da testosteron kan sænke indholdet af glukose i blodet
- hvis De har eller har haft meget acne som voksen, meget hår på kroppen eller i ansigtet, hårtab, forstørrelse af clitoris, dybere stemme eller hæshed.

Hvis noget af ovenstående er tilfældet, skal De fortælle Deres læge det, før De begynder at anvende Livensa. Deres læge vil rådgive Dem om det.

Virningen af Livensa reduceres, hvis De bliver behandlet med østrogen af en bestemt type ('konjugerede ekvine østrogener'). De skal derfor drøfte østrogentypen med Deres læge, som kan rådgive om, hvilken type østrogen, det er bedst at tage sammen med Livensa. Hvis De holder op med østrogenbehandlingen, skal De også holde op med at anvende Livensa. Vær opmærksom på at østrogen skal tages i en så kort periode som muligt.

Anvend kun Livensa, så længe De oplever en positiv virkning af behandlingen. Der foreligger ingen oplysninger om Livensas sikkerhed ud over 12 måneder.

Der er begrænsede data om anvendelse hos kvinder over 60 år. Livensa er beregnet til kvinder op til 60 år, som har fået fjernet begge æggestokke og livmoderen.

Det vides ikke, om Livensa øger risikoen for brystkræft og kræft i livmoderslimhinden. Deres læge vil undersøge Dem omhyggeligt for brystkræft og kræft i livmoderslimhinden.

Børn og unge

Livensa er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det altid til lægen, hvis De tager blodfortyndende (antikoagulerende) medicin.

LivensGraviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Livensa er kun beregnet til kvinder i menopausen, efter at de har fået fjernet æggestokkene og livmoderen. Anvend ikke Livensa, hvis De er eller har mistanke om at De er gravid eller er i stand til at blive gravid, da det kan skade det ufødte barn.

Anvend ikke Livensa, hvis De ammer, da dette kan skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

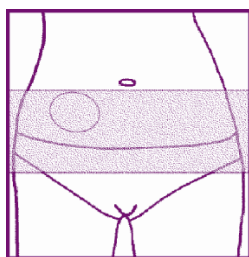
De kan godt køre bil og betjene maskiner, mens De anvender Livensa.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE LIVENSA

LivensBrug altid Livensa nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl om anvisningerne, eller hvis De gerne vil have flere oplysninger, så spørg lægen eller på apoteket. Den sædvanlige dosis er et plaster to gange ugentligt (hver 3. eller 4. dag), se nedenfor 'Sådan og på dette tidspunkt skiftes plasteret'. Det aktive stof frigøres konstant fra plasteret i 3 til 4 dage (svarende til 300 mikrogram pr. 24 timer) og absorberes igennem huden.

Hvor plasteret skal påsættes

- Plasteret klistres på **maven** under taljen. Plasteret må **ikke** sættes på brysterne eller balderne.



Kontroller, at huden på påsætningsstedet er:

- ✓ ren og tør (uden lotion, fugtighedscreme eller talkum)
 - ✓ så glat som muligt (ingen større rynker eller hudfolder)
 - ✓ ikke beskadiget eller irriteret (uden udslæt eller andre hudproblemer)
 - ✓ ikke bliver gnubbet for meget af tøj
 - ✓ helst er fri for hår.
- Når De skifter plasteret, skal De sørge for at sætte plasteret **et nyt sted på maven**, da der ellers er større sandsynlighed for, at der opstår hudirritation.
 - Der må kun anvendes **et** plaster ad gangen.
 - Hvis De også anvender østrogenplastre, skal De sørge for, at Livensa-plasteret og østrogenplasteret ikke overlapper hinanden.
 - Når De har taget et plaster af, skal der gå mindst en uge, inden De må sætte et nyt plaster på samme sted.

Sådan sættes plasteret på

Trin 1 Riv brevet op. Brug ikke saks, da De kan komme til at beskadige plasteret. Tag plasteret ud. Når plasteret er taget ud af brevet, skal De straks sætte det på.



Trin 2 Mens De holder plasteret, fjerner De den ene halvdel af den beskyttelsesfilm, som dækker den klæbende side af plasteret. Undgå at røre ved plasterets klæbende side med fingrene.



Trin 3 Sæt den klæbende side af plasteret på det valgte hudområde. Pres plasterets klæbende side på plads med et fast tryk i cirka 10 sekunder.



Trin 4 Fold den anden halvdel af plasteret tilbage og fjern den anden halvdel af beskyttelsesfilmen. Hele plasteret presses fast på huden med håndfladen i ca. 10 sekunder. Kontroller med fingrene, at plasterets kanter klæber til huden. Hvis et område af plasteret sidder løst, så tryk det fast på huden.



Sådan og på dette tidspunkt skiftes plasteret

- Plasteret skal skiftes hver 3. eller 4. dag, hvilket betyder, at De skal anvende **to plaster om ugen**. Det betyder, at De bruger det ene plaster i 3 dage og det andet i 4 dage. Beslut, hvilke to ugedage De vil skifte plasteret, og skift plasteret de samme to dage hver uge.

For eksempel: Hvis De beslutter at starte behandlingen en mandag, skal De altid skifte plasteret om torsdagen og om mandagen.

- ☐ Søndag + onsdag
- ☒ Mandag + torsdag
- ☐ Tirsdag + fredag
- ☐ Onsdag + lørdag
- ☐ Torsdag + søndag
- ☐ Fredag + mandag
- ☐ Lørdag + tirsdag

Som påmindelse kan De markere de dage, De har valgt at skifte plasteret på, uden på pakningen.

- Den dag, plasteret skal skiftes, skal de fjerne det gamle plaster og straks sætte et nyt plaster på **et nyt sted på maven**. Fortsæt behandlingen, så længe lægen tilråder det.
- Fold det brugte plaster midt over, sådan at de to sider klæber fast til hinanden. Bortskaf plasteret på en sikker måde, så det er utilgængeligt for børn (f.eks. i en affaldsbeholder). Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden (det må ikke skylles ud i toilettet). Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester.

Hvad med brusebad, karbad og motion?

De kan tage brusebad, karbad, svømme og dyrke motion som normalt, mens De har plasteret på. Plasteret er udformet, så det bliver siddende i disse situationer. De bør imidlertid ikke gnubbe for hårdt på stedet, hvor plasteret sidder.

Hvad med solbadning?

Sørg altid for, at plasteret er dækket af tøj.

Hvad, hvis plasteret går løs, løsnes i kanterne eller falder af?

Hvis et plaster begynder at løsne sig, kan De få det til at sidde fast igen ved at presse det fast mod huden. Hvis De ikke kan få plasteret til at sidde fast, skal De fjerne det løse plaster og bruge et nyt

plaster. Fortsæt derefter efter det normale skema med dage, hvor der skiftes plaster, selvom det betyder, at De må kassere et plaster, De har gået med i mindre end 3-4 dage.

Hvis De har brugt for mange plastre

Hvis De har sat mere end et plaster på ad gangen

Fjern **alle de plastre**, som sidder på huden, og tal med Deres læge eller apotek for at få yderligere oplysninger om, hvordan De skal fortsætte behandlingen med Livensa. Overdosering med Livensa er usandsynlig, når det anvendes efter instruktionerne, fordi testosteronen hurtigt udskilles af kroppen, når plastret tages af.

Hvis De har glemt at bruge et plaster

Hvis De har glemt at skifte plastret

Skift plastret, så snart De kommer i tanke om det, og fortsæt så efter det normale skema med dage, hvor der skiftes plaster, selvom det betyder, at De må kassere et plaster, De har gået med i mindre end 3-4 dage.

Når De går tilbage til den normale plan, er det nemmere at huske, hvornår plastret skal skiftes.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKINGERLIVENS

Livensa kan som al anden medicin Livensgive bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det **omgående** til lægen:

- hvis De oplever hårtab (en almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), forstørrelse af klitoris (en ikke almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), øget hårvækst på hage eller overlæbe (en meget almindelig bivirkning, som kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer), dybere stemme eller hæshed (en almindelig bivirkning), selvom disse bivirkninger kan være milde. De kan som regel afhjælpes, hvis behandlingen med Livensa ophører.

De bør selv holde øje med tegn på øget acne (en almindelig bivirkning), øget hårvækst i ansigtet, hårtab, dybere stemme eller forstørrelse af clitoris, da det alt sammen kan være tegn på bivirkninger af testosteron, som er det aktive stof i Livensa.

- hvis De bemærker hudreaktioner på applikationsstedet (det vil sige, dér, hvor De har sat plastret fast) (en meget almindelig bivirkning), som f.eks. rødme, hævelse eller blærer. Hvis der forekommer svære reaktioner på applikationsstedet, bør behandlingen ophøre.

Andre almindelige bivirkninger

De fleste af dem er milde og kan afhjælpes.

- Migræne
- Søvnløshed/dårlig søvnkvalitet
- Brystsmerter
- Vægtforøgelse
- Mavesmerter

Andre ikke almindelige bivirkninger

De fleste af dem er milde og kan afhjælpes.

- sinusitis (betændelse i næsens bihuler)
- unormal blodstørkningsfaktor
- overfølsomhed (allergiske reaktioner)
- forøget appetit
- ophidselse
- angst
- opmærksomhedsforstyrrelse

- dysgeusi (ændret smagssans)
- nedsat balanceevne
- hyperæstesi (unormalt forøget følsomhed over for stimulering af sanserne)
- oral paræstesi (prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i munden)
- forbigående iskæmisk anfald (minislågetilfælde)
- diplopi (dobbeltsyn)
- røde øjne
- hjertebanken (hurtigt og uregelmæssigt hjerteslag)
- forstoppet næse
- tæthed i struben
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- eksem
- øget svedafsondring
- rosacea (rødmen af ansigt)
- gigt
- brystknode
- forstørret klitoris
- genitalkløe (kløende fornemmelse i kønsdelene)
- brændende fornemmelse i skeden
- anasarka (udbredt hævelse af hud)
- asteni (mangel på energy og styrke)
- trykken i brystet
- ubehag i brystet
- unormalt fibrinogen i blodet (unormal blodstørkning)
- øget hjerterytme
- forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, unormal leverfunktionstest, forhøjede triglycerider i blodet (alle mål for leverfunktionen).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARLIVENSING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Livensa efter den udløbsdato, der står på kartonen og brevet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
- Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden (det må ikke skylles ud i toilettet). Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Livensa indeholder

Aktivt stof: Testosteron. Hvert plaster indeholder 8,4 mg testosteron og afgiver 300 mikrogram testosteron på 24 timer.

Øvrige indholdsstoffer: Sorbitanoleat, 2-ethylhexyl-akrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidon copolymer.

Bagsidelag

Gennemsigtig bagsidefilm af polyethylen med blæktryk, som indeholder sunset yellow FCF (E110), litholrubin BK (E180) og kobber phthalocyanin blå pigment.

Beskyttelsesfilm

Silikoniseret polyesterfilm.

LivensUdseende og pakningsstørrelser

Livensa er et tyndt, klart, ovalt plaster med T001 trykt på bagsiden.

Hvert plaster er forseglet i et brev.

Det fås i følgende pakningsstørrelser: 2, 8 og 24 plastre. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4

64331 Weiterstadt

Tyskland

Warner Chilcott France

Parc d'activité de la Grande Brèche

5 rue Désir Prévost

91070 Bondoufle

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

De kan finde yderligere information om Livensa på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

BEGRUNDELSE FOR EN EKSTRA FORNYELSE

Begrundelse for en ekstra fornyelse

Baseret på data, der er blevet tilgængelige siden den første markedsføringstilladelse, anser CHMP risk/benefit-forholdet af Livensa for stadig at være positivt men mener, at sikkerhedsprofilen skal overvåges nøje af de følgende årsager:

Off-label-anvendelsen er en sikkerhedsrisiko. CHMP anser det for bekymrende, at data fra THIN-undersøgelsen (The Health Improvement Database) indikerer, at ca. 70% af brugerne ikke er omfattet af indikationen.

CHMP besluttede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med at indsende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) hver 6. måned.

Derfor, med basis i Livensas sikkerhedsprofil, som kræver indsendelse af PSURs hver 6. måned konkluderede CHMP, at indehaveren af markedsføringen skal indsende en yderligere ansøgning om fornyelse om 5 år.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg