

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livensa 300 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Pflaster zu 28 cm² enthält 8,4 mg Testosteron und setzt in 24 Stunden 300 Mikrogramm Testosteron frei.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster.

Dünnes, durchsichtiges, ovales matrix-artiges transdermales Pflaster, das aus drei Schichten besteht: einer durchsichtigen Trägerfolie, einer Klebeschicht mit der Wirkstoff-Matrix und einer Schutzfolie, die vor der Applikation entfernt wird. Jedes Pflaster trägt auf der Oberseite den Stempel T001.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Livensa ist indiziert für die Behandlung von Störungen, die mit einem Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen verbunden sind (Störung mit verminderter sexueller Appetenz, *hypoactive sexual desire disorder*, HSDD) bei Frauen nach beidseitiger Oophorektomie und Hysterektomie (chirurgisch bedingte Menopause), die eine begleitende Estrogen-Therapie erhalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Testosteron-Tagesdosis beträgt 300 Mikrogramm. Diese Dosis wird durch kontinuierliches zweimal wöchentliches Aufbringen des Pflasters erzielt. Das Pflaster sollte alle 3 bis 4 Tage durch ein neues Pflaster ersetzt werden. Es darf nicht mehr als ein Pflaster gleichzeitig getragen werden.

Begleitende Estrogen-Therapie

Vor Beginn einer Behandlung mit Livensa sowie im Rahmen der routinemäßigen Neubewertung der Therapie sollten die angemessene Anwendung einer Estrogen-Therapie und die damit verbundenen Einschränkungen bedacht werden. Eine Fortsetzung der Anwendung von Livensa wird nur empfohlen, solange die gleichzeitige Anwendung von Estrogen als angemessen betrachtet wird (d.h. niedrigste wirksame Dosis und kürzestmögliche Behandlungsdauer).

Die Anwendung von Livensa bei Patientinnen, die konjugierte equine Estrogene (*conjugated equine estrogen*, CEE) erhalten, wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit in diesem Fall nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dauer der Behandlung

Das Ansprechen auf die Livensa-Behandlung sollte 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden, um zu bestimmen, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll. Bei Patientinnen, die keinen wesentlichen Nutzen verspüren, sollte eine erneute Bewertung erfolgen und ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Livensa nur in Studien von höchstens einjähriger Dauer geprüft wurden, wird empfohlen, alle 6 Monate eine Bewertung der Behandlung vorzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Studien vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Studien vor.

Ältere Patienten

Livensa ist für die Anwendung bei Frauen in chirurgisch bedingter Menopause bis zum Alter von 60 Jahren empfohlen. Entsprechend der Prävalenz von HSDD liegen nur begrenzte Daten zu Patientinnen über 60 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Livensa bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Klebeseite des Pflasters sollte auf eine saubere und trockene Hautstelle im Bereich des unteren Abdomens unterhalb der Taille aufgebracht werden. Die jeweilige Applikationsstelle sollte jedes Mal gewechselt werden, wobei zwischen zwei Applikationen an einer bestimmten Stelle ein Zeitraum von mindestens 7 Tagen liegen muss. Die Pflaster sollten nicht auf die Brüste oder andere Körperbereiche aufgebracht werden. Es wird ein Hautbereich mit minimaler Faltenbildung empfohlen, der nicht von enger Kleidung bedeckt ist. Die Stelle sollte nicht ölig, verletzt oder gereizt sein. Um eine Beeinträchtigung der Klebeeigenschaften von Livensa zu vermeiden, sollten auf die Hautstelle, auf die das Pflaster appliziert wird, keine Cremes, Lotionen oder Puder aufgetragen werden.

Das Pflaster sollte unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels und dem Entfernen der beiden Hälften der Schutzfolie aufgebracht werden. Es sollte etwa 10 Sekunden lang fest angedrückt werden, wobei auf einen guten Hautkontakt insbesondere an den Kanten zu achten ist. Löst sich ein Teil des Pflasters von der Haut, so sollte dieser Bereich erneut angedrückt werden. Ein vorzeitig abgelöstes Pflaster kann erneut appliziert werden. Falls dasselbe Pflaster sich nicht mehr aufbringen lässt, sollte an einer anderen Stelle ein neues Pflaster aufgebracht werden. In beiden Fällen sollte das ursprüngliche Applikationsschema beibehalten werden. Das Pflaster ist so konzipiert, dass es sich beim Duschen, Schwimmen und beim Sport nicht ablöst.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Bekannte, vermutete oder frühere Brustkrebserkrankung oder bekannte bzw. vermutete Estrogen-abhängige Neoplasie oder jeglicher andere Krankheitszustand, der unter die Gegenanzeigen für die Anwendung von Estrogen fällt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Androgen-Reaktionen

Der Arzt sollte die Patientinnen während der Behandlung in regelmäßigen Abständen auf mögliche unerwünschte Androgen-Reaktionen untersuchen (z.B. Akne, Veränderungen des Haarwuchses oder Haarausfall). Die Patientinnen sollten angewiesen werden, selbst auf Androgen-Nebenwirkungen zu achten. Zeichen einer Virilisierung wie Tieferwerden der Stimme, Hirsutismus oder Klitoris-Vergrößerung können irreversibel sein, und es sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. In klinischen Studien waren diese Wirkungen in der Mehrzahl der Fälle reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit

An der Applikationsstelle kann es aufgrund einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Pflaster zu schweren Hauterythemen, lokalen Ödemen und Blasenbildung kommen. In diesen Fällen sollte die Anwendung des Pflasters beendet werden.

Langfristige Sicherheit insbesondere im Hinblick auf Brustkrebs

Die Sicherheit von Livensa wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien von nicht mehr als einjähriger Dauer untersucht. Es liegen nur wenige Informationen zur Langzeitsicherheit vor, einschließlich der Wirkungen auf Brustgewebe und Herz-Kreislauf-System sowie auf eine Erhöhung der Insulinresistenz. Die begrenzten Daten in der Literatur über den Einfluss von Testosteron auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen erlauben keine eindeutigen Rückschlüsse und sind widersprüchlich. Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Testosteron auf die Brust ist derzeit nicht bekannt; daher sollten Patientinnen im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko in Übereinstimmung mit gegenwärtig anerkannten Screeningmethoden und entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Patientin sorgfältig überwacht werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung wurden nicht untersucht. Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere mit Bluthochdruck, sowie Patientinnen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung sollten sorgfältig überwacht werden. Dabei ist besonders auf Änderungen des Blutdrucks und des Körpergewichts zu achten.

Patientinnen mit Diabetes mellitus

Bei Patientinnen mit Diabetes mellitus können die Stoffwechselwirkungen von Testosteron eine Senkung des Blutzuckerspiegels und damit des Insulinbedarfs zur Folge haben. Patientinnen mit Diabetes mellitus wurden nicht untersucht.

Auswirkungen auf das Endometrium

Zu den Wirkungen von Testosteron auf das Endometrium liegen nur wenige Informationen vor. Die begrenzten Daten zur Bewertung der Testosteron-Wirkung auf das Endometrium erlauben keine Rückschlüsse oder Absicherungen bezüglich des Auftretens von Endometriumkrebs.

Ödem

Bei Patientinnen mit vorbestehender Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung kann es als schwerwiegende Komplikation nach hohen Dosen von Testosteron oder anderen anabolen Steroiden zu Ödemen (mit oder ohne dekompensierte Herzinsuffizienz) kommen. Allerdings steht nicht zu erwarten, dass eine solche Wirkung von der niedrigen durch das Livensa-Pflaster freigesetzten Testosteron-Dosis ausgelöst wird.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Livensa ist nicht bei Frauen anzuwenden, bei denen die natürliche Menopause eingetreten ist

Bei Frauen mit HSDD in der natürlichen Menopause, die eine begleitende Estrogen-Therapie, mit und ohne Progesteron, erhielten, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Livensa nicht geprüft. Livensa wird zur Anwendung bei Frauen in der natürlichen Menopause nicht empfohlen.

Livensa ist nicht bei Frauen anzuwenden, die konkomitant mit CEE behandelt werden

Livensa ist in Verbindung mit einer Estrogen-Therapie indiziert, jedoch zeigte sich in der Untergruppe der Patientinnen, die konjugierte equine Estrogene (*conjugated equine estrogen, CEE*) erhielten, keine signifikante Verbesserung der Sexualfunktion. Daher sollte Livensa bei Patientinnen, die begleitend CEE erhalten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Schilddrüsenhormonspiegel

Androgene können die Spiegel des Thyroxin-bindenden Globulins senken und zu einer Abnahme der Gesamt-T4-Serumkonzentrationen sowie zu einer vermehrten T3- und T4-Resin-Aufnahme führen.

Die Spiegel der freien Schilddrüsenhormone bleiben allerdings unverändert, und es gibt keine klinischen Hinweise auf eine Störung der Schilddrüsenfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron mit Antikoagulantien kann es zu einer Zunahme der antikoagulativen Wirkung kommen. Patientinnen, die orale Antikoagulantien erhalten, müssen insbesondere bei Beginn oder Beendigung einer Testosteron-Therapie engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Livensa darf bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, nicht angewendet werden.

Testosteron kann bei Gabe an schwangere Frauen eine virilisierende Wirkung auf den weiblichen Fetus haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei versehentlicher Anwendung während der Schwangerschaft ist die Behandlung mit Livensa abubrechen.

Stillzeit

Livensa darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Livensa auf die Fruchtbarkeit liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Livensa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind jedoch darüber aufzuklären, dass unter der Behandlung mit Livensa Fälle von Migräne, Insomnie, Aufmerksamkeitsstörungen und Diplopie aufgetreten sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten genannte Nebenwirkung (30,4%) waren Reaktionen an der Applikationsstelle. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl bei diesen Nebenwirkungen um leichte Erytheme und Juckreiz, die bei den betroffenen Patientinnen nicht zum Studienabbruch führten.

Hirsutismus wurde ebenfalls sehr häufig berichtet. Die meisten Berichte betrafen den Bereich von Kinn und Oberlippe. Die Nebenwirkung war in $\geq 90\%$ nur leicht ausgeprägt, und weniger als 1% aller Patientinnen brachen die Studien aus diesem Grund ab. Bei der Mehrzahl der Patientinnen war Hirsutismus reversibel.

Andere häufig berichtete androgene Reaktionen waren Akne, Tieferwerden der Stimme und Alopezie, wovon über 90% als leicht eingestuft wurden. Bei der Mehrzahl der Patientinnen waren diese Reaktionen reversibel. Weniger als 1% der Patientinnen brachen die Studien aufgrund dieser Reaktionen ab. Für alle anderen häufigen unerwünschten Reaktionen kam es bei der Mehrzahl der Patientinnen zu einem Abklingen der Beschwerden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Während der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsphase traten in der Behandlungsgruppe (n=549) folgende Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit auf als in der Placebogruppe (n=545). Ein kausaler

Zusammenhang mit der Livensa-Behandlung wurde vom Prüfarzt als möglich oder wahrscheinlich eingestuft. Wenn eine Nebenwirkung in den integrierten Phase-III-Studien häufiger auftrat (Livensa-Patienten: n=1.498, Placebo-Patienten: n=1.297), wird in der Tabelle diese Häufigkeit genannt. Die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Sinusitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abweichender Gerinnungsfaktor
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitzunahme
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Agitation, Angst
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne	Störung der Aufmerksamkeit, Störung des Geschmackssinns, Störung des Gleichgewichts, Hyperästhesie, orale Parästhesie, transitorische ischämische Attacke
Augenerkrankungen			Diplopie, Augenrötung
Herzerkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Tieferwerden der Stimme	Verstopfung der Nase, Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hirsutismus	Akne, Alopezie	Ekzem, vermehrtes Schwitzen, Rosazea
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Brustschmerzen	Zysten in der Brust, Anschwellen der Klitoris, Vergrößerung der Klitoris, genitaler Pruritus, brennendes Gefühl in der Vagina
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Applikationsstelle (Erytheme, Juckreiz)		Anasarka, Asthenie, Engegefühl im Brustraum, Beschwerden im Brustbereich

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Abnorme Fibrinogenspiegel, beschleunigte Herzfrequenz, Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, erhöhte Bilirubin-Blutspiegel, abnorme Leberwerte, Anstieg der Triglyzeride im Blut

4.9 Überdosierung

Die Art der Anwendung von Livensa macht eine Überdosierung unwahrscheinlich. Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Testosteron-Serumspiegel schnell ab (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Androgene, ATC-Code: G03BA03

Wirkmechanismus

Testosteron, das wichtigste zirkulierende Androgen bei der Frau, ist ein physiologisch vorkommendes Steroid und wird von den Ovarien und Nebennieren ausgeschüttet. Bei prämenopausalen Frauen liegt die Testosteron-Produktionsrate bei 100 bis 400 Mikrogramm/24 Stunden. Die Hälfte dieser Menge wird von den Ovarien entweder als Testosteron oder als ein Testosteron-Vorläufer gebildet. Die Androgen-Serumspiegel der Frau fallen mit zunehmendem Alter ab. Bei Frauen mit bilateraler Oophorektomie nehmen die Testosteron-Serumspiegel innerhalb von Tagen nach dem operativen Eingriff um etwa 50% ab.

Livensa ist eine transdermale Therapie der HSDD. Das Arzneimittel verbessert das sexuelle Verlangen und führt zu Testosteron-Konzentrationen, die prämenopausalen Spiegeln entsprechen.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Livensa wurde in zwei multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten 6-monatigen Studien an 562 (INTIMATE SM1) und 533 (INTIMATE SM2) Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren, die an einer HSDD litten und begleitend Estrogene erhielten, nach einer Oophorektomie und Hysterektomie (chirurgisch bedingte Menopause) untersucht. In diesen Studien wurden die befriedigende sexuelle Gesamtaktivität (primärer Endpunkt), das sexuelle Verlangen sowie die seelische Belastung im Zusammenhang mit einem geringen sexuellen Verlangen (sekundäre Endpunkte) mittels validierter Instrumente untersucht.

In der kombinierten Analyse der Studien nach 24 Wochen betrug der Unterschied in Bezug auf die mittlere Häufigkeit vollständig befriedigender Erlebnisse zwischen Livensa und Placebo 1,07 pro 4 Wochen.

Von den mit Livensa behandelten Frauen berichtete ein signifikant höherer prozentualer Anteil für die drei Endpunkte über einen Nutzen, der von ihnen als klinisch relevant betrachtet wurde, als bei den mit Placebo behandelten Frauen. Bezogen auf die gepoolten Phase-III-Daten erwiesen sich nach Ausschluss von Patientinnen, die orale CEE einnahmen und keine wesentliche Verbesserung der

sexuellen Aktivität aufwiesen, 50,7% (n=274) der mit Livensa und 29,4% (n=269) der mit Placebo behandelten Frauen in Bezug auf die befriedigende sexuelle Gesamtaktivität (primärer Endpunkt) als Responder. Als Responder waren zuvor solche Patientinnen definiert worden, bei denen die Häufigkeit befriedigender Aktivitäten bezogen auf 4 Wochen um > 1 gestiegen war.

Die Wirkungen von Livensa wurden 4 Wochen nach Therapiebeginn (dem ersten Untersuchungszeitpunkt) sowie zu allen nachfolgenden monatlichen Bestimmungszeitpunkten beobachtet.

Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo war für eine Reihe von Untergruppen signifikant, darunter Patientinnen, die sich nach den folgenden Ausgangscharakteristika unterschieden: Alter (alle Untergruppen bis zu einem Alter von 65 Jahren); Körpergewicht (bis 80 kg) sowie Oophorektomie (bis zu 15 Jahre zurückliegend).

Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass die Art der Anwendung und der Typ des begleitenden Estrogens (transdermales Estradiol, orales konjugiertes equines Estrogen [CEE], orales nicht-CEE) Einfluss auf das Ansprechen der Patientinnen haben können. Eine Responder-Analyse der Zulassungsstudien aus Phase II und III zeigte bei Patientinnen, die begleitend transdermales sowie orales nicht-CEE-Estrogen erhielten, für alle drei wichtigen klinischen Endpunkte eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo. Dagegen konnte in der Untergruppe der Patientinnen, die orale CEE erhielten, keine signifikante Verbesserung der sexuellen Aktivität gegenüber Placebo nachgewiesen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Das von Livensa freigesetzte Testosteron gelangt über einen passiven Diffusionsprozess, der primär durch die Permeation durch das Stratum corneum kontrolliert wird, durch die intakte Haut. Livensa ist so konzipiert, dass es systemisch 300 Mikrogramm pro Tag freisetzt. Nach Applikation des Pflasters auf die Haut des Abdomens werden innerhalb von 24 - 36 Stunden maximale Testosteron-Serumkonzentrationen erreicht, wobei die interindividuelle Variabilität beträchtlich ist. Bei zweimal wöchentlicher Applikation erreichen die Testosteron-Serumkonzentrationen mit Applikation des zweiten Pflasters einen Steady-state. Livensa hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), von Estrogenen oder von Hormonen der Nebennierenrinde.

Serumkonzentrationen von Testosteron und SHBG bei Patientinnen, die Livensa im Rahmen der klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit erhielten						
Hormon	Ausgangswert		Woche 24		Woche 52	
	N	Mittelwert (SEM)	N	Mittelwert (SEM)	N	Mittelwert (SEM)
Freies Testosteron (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Gesamt-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 = Sexualhormon-bindendes Globulin SEM = Standardfehler des Mittelwerts						

Verteilung

Zirkulierendes Testosteron wird bei Frauen im Serum hauptsächlich an SHBG (65 - 80%) und Albumin gebunden (20 - 30%). Nur etwa 0,5 - 2% verbleiben als freie Fraktion. Die Bindungsaffinität zum SHBG im Serum ist relativ hoch, und der an SHBG gebundene Anteil gilt als nicht zur biologischen Aktivität beitragend. Die Bindung an Albumin erfolgt mit relativ geringer Affinität und ist reversibel. Die an Albumin gebundene Fraktion und die nicht gebundene Fraktion werden zusammenfassend als 'bioverfügbares' Testosteron bezeichnet. Die im Serum vorhandene Menge an

SHBG und Albumin und die Gesamttestosteron-Konzentration bestimmen die Verteilung von freiem und bioverfügbarem Testosteron. Die SHBG-Serumkonzentration wird vom Anwendungsweg der begleitenden Estrogen-Therapie beeinflusst.

Biotransformation

Testosteron wird hauptsächlich in der Leber abgebaut, und zwar in unterschiedliche 17-Ketosteroide. Der weitere Metabolismus führt zu inaktiven Glukuroniden und anderen Konjugaten. Die aktiven Metabolite von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron (DHT). DHT besitzt eine höhere Affinität für SHBG als Testosteron. Unter einer Livensa-Therapie stiegen die DHT-Konzentrationen parallel zu den Testosteron-Konzentrationen an. Bei Patientinnen, die Livensa über bis zu 52 Wochen erhielten, zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Estradiol- und Estron-Serumspiegel gegenüber den Ausgangswerten.

Nach Entfernen eines Livensa-Pflasters kehren die Testosteron-Serumkonzentrationen aufgrund der kurzen terminalen exponentiellen Halbwertszeit (etwa 2 Stunden) innerhalb von 12 Stunden fast auf die Ausgangswerte zurück. Über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen ergaben sich keine Hinweise auf eine Kumulation von Testosteron.

Elimination

Testosteron wird vorwiegend in Form von Glukuron- und Schwefelsäurekonjugaten von Testosteron und seinen Metaboliten im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien zu Testosteron zeigten nur Wirkungen, die auf Basis des Hormonprofils erklärbar sind.

Testosteron erwies sich als nicht genotoxisch. Nicht-klinische Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Testosteron-Therapie und Krebs untersuchten, weisen darauf hin, dass hohe Dosen bei Labortieren ein Tumorwachstum in Geschlechtsorganen, Brustdrüsen und Leber fördern können. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Daten für die Anwendung von Livensa bei Patientinnen relevant sind.

Testosteron hatte nach subkutaner Dosierung von 0,5 oder 1 mg/Tag (als Propionatester) während der Organogenese an trächtige Ratten einen maskulinisierenden Effekt auf weibliche Rattenföten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trägerfolie

Durchsichtiger Polyethylen-Deckfilm

Drucktinte

Gelborange S (E110)

Litholrubin BK (E180)

Ciaftalan-Kupfer

Selbstklebende Wirkstoffmatrix

Sorbitanoleat,

Acryl-Copolymer-Kleber aus 2-Ethylhexylacrylat - 1-Vinyl-2-Pyrrolidon-Copolymer

Schutzfolie

Silikonisierter Polyesterfilm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes Pflaster ist in einem versiegelten laminierten Beutel verpackt. Das Material des Beutels besteht aus Papier/LDPE/Aluminiumfolie/Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer (äußere bis innere Schicht) in lebensmittelechter Qualität. Das Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer (Surlyn) ist die Hitzeversiegelungs-Schicht, die es ermöglicht, dass die beiden laminierten Beutel-Teile durch Hitzeversiegelung zum Beutel zusammengefügt werden.

Umkartons mit 2, 8 und 24 Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das transdermale Pflaster darf nicht in der Toilette heruntergespült werden.

Das benutzte Pflaster wird einmal zusammengefaltet, wobei die Klebeflächen aufeinander geklebt werden, und auf sichere Weise entsorgt, sodass es von Kindern ferngehalten wird (z. B. in einem Abfallbehälter).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/351/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reicht, wenn nicht vom CHMP anders angeordnet, fortlaufend alle sechs Monate einen PSUR (regelmäßig aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) ein.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in der Version des Risikomanagement-Planes (RMP) vom 19. September 2010 vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Schachtel mit 2, 8 oder 24 Pflastern)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livensa 300 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster
Testosteron

2. WIRKSTOFF(E)

1 Pflaster zu 28 cm² enthält 8,4 mg Testosteron und setzt in 24 Stunden 300 Mikrogramm frei.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Sorbitanoleat, 2-Ethylhexylacrylat - 1-Vinyl-2-Pyrrolidon-Copolymer, E110, E180, Ciftalan-Kupfer, Polyethylen, silikonisierter Polyesterfilm.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 transdermale Pflaster
8 transdermale Pflaster
24 transdermale Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar nach der Entnahme aus dem Beutel aufbringen.

Packungsbeilage beachten.

Transdermale Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/352/001-003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Livensa

Lasche zum Verschließen hier einstecken.

Information, die auf der Innenseite der Klappe erscheint

Wann das Pflaster aufgebracht wird:

Das Pflaster muss zweimal wöchentlich gewechselt werden. Legen Sie Ihre beiden Tage fest und machen Sie ein Kreuz in dem Kästchen. Wechseln Sie das Pflaster nur an diesen beiden Tagen.

- ☐ Sonntag + Mittwoch
- ☐ Montag + Donnerstag
- ☐ Dienstag + Freitag
- ☐ Mittwoch + Samstag
- ☐ Donnerstag + Sonntag
- ☐ Freitag + Montag
- ☐ Samstag + Dienstag

Setzen Sie die Anwendung so lange fort, wie Ihr Arzt dies verordnet.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Livensa 300 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster
Testosteron
Transdermale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 transdermales Pflaster

1 Pflaster von 28 cm² enthält 8,4 mg Testosteron und setzt in 24 Stunden 300 Mikrogramm frei.

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Livensa 300 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster Testosteron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Livensa und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Livensa beachten?
3. Wie ist Livensa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Livensa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST LIVENSA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Livensa ist ein transdermales Pflaster, das ständig kleine Mengen Testosteron abgibt, die über Ihre Haut in das Blut aufgenommen werden. Das in Livensa enthaltene Testosteron ist das gleiche Hormon wie dasjenige, das natürlicherweise von Männern und Frauen gebildet wird.

Nach Entfernung der Eierstöcke fallen die Testosteronspiegel auf die Hälfte der Werte vor Operation ab. Eine Abnahme der Testosteron-Konzentration wurde mit einer Abnahme des sexuellen Verlangens, weniger sexuellen Gedanken sowie einer verminderten sexuellen Erregung in Verbindung gebracht. Alle diese Probleme können zusammen oder jeweils einzeln zu seelischer Belastung oder Beziehungsproblemen führen. Der medizinische Ausdruck für diesen Zustand ist „Störung mit verminderter sexueller Appetenz“, auch bekannt als HSDD (*Hypoactive Sexual Desire Disorder*).

Livensa wird zur Behandlung von HSDD angewendet.

Livensa ist für die Anwendung bei Frauen bis zum Alter von 60 Jahren bestimmt:

- die ein geringes sexuelles Verlangen aufweisen, das zu seelischer Belastung oder Beunruhigung führt und
- bei denen beide Eierstöcke entfernt wurden und
- bei denen die Gebärmutter entfernt wurde (Hysterektomie) und
- die eine Estrogen-Therapie erhalten.

Es kann möglicherweise länger als einen Monat dauern, bevor Sie auf die Behandlung ansprechen. Wenn Sie innerhalb von 3 - 6 Monaten keinen positiven Effekt von Livensa bemerken, sollten Sie Ihren Arzt oder Ihre Ärztin informieren, der oder die Ihnen vorschlagen wird, die Behandlung zu beenden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON LIVENSA BEACHTEN?

Livensa darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Testosteron oder einen der sonstigen Bestandteile von Livensa sind (siehe Abschnitt ‚Weitere Informationen‘ am Ende dieser Gebrauchsinformation).
- wenn Sie wissen, dass Sie derzeit an Brustkrebs oder einem anderen Krebs leiden, der Ihrem Arzt zufolge durch das weibliche Hormon Estrogen verursacht oder stimuliert wird. Diese Krebsarten werden als ‚estrogen-abhängig‘ bezeichnet. Das Gleiche gilt, wenn Sie in der Vergangenheit an einer solchen estrogen-abhängigen Krebsart gelitten haben oder meinen, dass Sie möglicherweise daran leiden könnten.
- wenn Sie andere Erkrankungen haben und Ihr Arzt der Meinung sein könnte, dass Sie kein Estrogen und/oder Testosteron anwenden sollten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Livensa ist erforderlich

- wenn Sie an Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen leiden oder gelitten haben. Ödeme können sich als schwerwiegende Komplikation von hochdosiertem Testosteron bilden; dies ist jedoch bei den geringen Dosen Testosteron, die das Livensa-Pflaster abgibt, nicht zu erwarten.
- wenn Sie an einer Krebserkrankung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkarzinom) leiden. Seien Sie sich in diesem Fall bewusst, dass nur wenige Informationen über die Auswirkungen von Testosteron auf die Gebärmutter Schleimhaut (das Endometrium) vorliegen.
- wenn Sie an der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden, da Testosteron Ihren Blutzuckerspiegel senken kann.
- wenn Sie im Erwachsenenalter an starker Akne gelitten haben oder leiden, oder wenn Sie an übermäßigem Haarwuchs im Gesicht oder am Körper, Haarausfall, einer Vergrößerung der Klitoris oder einem Tieferwerden der Stimme oder Heiserkeit leiden oder gelitten haben.

Wenn irgendeiner der genannten Faktoren auf Sie zutrifft, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen, bevor Sie mit der Anwendung von Livensa beginnen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, was Sie tun sollen.

Die Wirksamkeit von Livensa ist bei bestimmten Estrogen-Behandlungen (‚konjugierte equine Estrogene‘) vermindert. Daher sollten Sie die Art der Estrogen-Behandlung mit Ihrem Arzt besprechen, der Ihnen raten kann, welches Estrogen für eine gleichzeitige Behandlung mit Livensa geeignet ist.

Wenn Sie eine Estrogentherapie abbrechen, müssen Sie auch die Behandlung mit Livensa abbrechen. Bitte bedenken Sie, dass die Dauer der Estrogenbehandlung so kurz wie möglich sein sollte.

Wenden Sie Livensa nur so lange an, wie Sie einen positiven Effekt der Behandlung bemerken. Zur Sicherheit von Livensa nach mehr als 12 Monaten Anwendung liegen keine Informationen vor.

Zur Anwendung von Livensa bei Frauen über 60 Jahren liegen nur wenige Daten vor. Livensa ist für die Anwendung bei Frauen bis zum Alter von 60 Jahren bestimmt, denen beide Eierstöcke und die Gebärmutter entfernt wurden.

Es ist nicht bekannt, ob Livensa zu einer Erhöhung des Brust- und Gebärmutterkrebsrisikos führt. Ihr Arzt wird Sie im Hinblick auf die Entwicklung von Brust- und Gebärmutterkrebs sorgfältig überwachen.

Kinder und Jugendliche

Livensa darf nicht von Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

Bei Anwendung von Livensa mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Mittel zur Blutverdünnung (Antikoagulantien) anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Livensa ist nur für Frauen angezeigt, die sich durch die Entfernung der Eierstöcke und der Gebärmutter in der Menopause befinden. Wenden Sie Livensa nicht an, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie den Verdacht haben, schwanger zu sein, oder wenn Sie schwanger werden könnten, da Livensa das ungeborene Kind schädigen kann.

Wenden Sie Livensa nicht an, wenn Sie ein Kind stillen, da dies zu Schäden beim Kind führen könnte.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

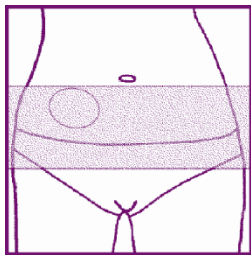
Sie dürfen während der Anwendung von Livensa ein Fahrzeug führen und Maschinen bedienen.

3. WIE IST LIVENSA ANZUWENDEN?

Wenden Sie Livensa immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Ihnen die Anweisungen nicht ganz klar sind oder wenn Sie weitere Informationen wünschen. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis ein Pflaster zweimal pro Woche (alle 3 bis 4 Tage); siehe unten im Abschnitt ‚Wie und wann wird das Pflaster gewechselt?‘. Der Wirkstoff wird gleichmäßig über 3 bis 4 Tage aus dem Pflaster freigesetzt (das entspricht 300 Mikrogramm pro 24-Stunden-Zeitraum) und von der Haut aufgenommen.

Wo sollten Sie das Pflaster aufkleben?

- Kleben Sie das Pflaster auf den **unteren Bauch**, unterhalb der Taille. Kleben Sie das Pflaster **nicht** auf die Brüste oder das Gesäß.



Stellen Sie sicher, dass Ihre Haut an der Stelle, auf die Sie das Pflaster kleben:

- ✓ sauber und trocken ist (frei von Lotionen, Feuchtigkeitscremes und Puder)
 - ✓ so glatt wie möglich ist (ohne größere Hautfalten)
 - ✓ keine Schnittverletzungen und Reizungen aufweist (ohne Ausschlag oder andere Hautprobleme)
 - ✓ so gewählt ist, dass keine stärkere Reibung durch Kleidung auf diesem Bereich entsteht
 - ✓ möglichst frei von Haaren ist.
- Wenn Sie das Pflaster wechseln, kleben Sie das neue Pflaster auf eine **andere Hautstelle im unteren Bauchbereich**, da sonst das Risiko steigt, dass die Haut gereizt wird.
 - Sie dürfen immer nur jeweils **ein** Pflaster tragen.
 - Wenn Sie außerdem Estrogen-Pflaster anwenden, müssen Sie sicher stellen, dass sich das Livensa-Pflaster und das Estrogen-Pflaster nicht überlappen.
 - Kleben Sie nach Entfernung des alten Pflasters über mindestens eine Woche kein neues Pflaster auf dieselbe Stelle.

So wird das Pflaster aufgeklebt

Schritt 1 Reißen Sie den Beutel auf. Verwenden Sie dabei keine Schere, da Sie dadurch versehentlich das Pflaster beschädigen könnten. Entnehmen Sie das Pflaster. Kleben Sie das Pflaster unmittelbar nach der Entnahme aus dem Beutel auf.



Schritt 2 Halten Sie das Pflaster in der Hand und entfernen Sie eine Hälfte der Schutzfolie, die die Klebefläche des Pflasters bedeckt. Vermeiden Sie es, die Klebefläche des Pflasters mit den Fingern zu berühren.



Schritt 3 Kleben Sie die Klebefläche auf die ausgewählte Stelle auf Ihrer Haut. Drücken Sie die Klebefläche des Pflasters über etwa 10 Sekunden fest an.



Schritt 4 Klappen Sie die andere Hälfte des Pflasters hoch und entfernen Sie vorsichtig die zweite Hälfte der Schutzfolie. Drücken Sie das gesamte Pflaster mit Ihrer Handfläche etwa 10 Sekunden lang fest auf die Haut. Stellen Sie mit den Fingern sicher, dass auch die Kanten des Pflasters fest auf der Haut kleben. Wenn sich ein Teil des Pflasters löst, drücken Sie diesen Teil erneut auf die Haut.



Wie und wann wird das Pflaster gewechselt?

- Sie werden das Pflaster alle 3 bis 4 Tage wechseln müssen. Das bedeutet, dass Sie **zwei Pflaster pro Woche** anwenden. Dabei wenden Sie ein Pflaster über 3 Tage und das andere über 4 Tage an. Legen Sie fest, an welchen beiden Wochentagen Sie das Pflaster wechseln werden, und wechseln Sie das Pflaster immer an den beiden gleichen Wochentagen.

Zum Beispiel: Wenn Sie entscheiden, die Behandlung an einem Montag zu beginnen, müssen Sie das Pflaster immer an einem Donnerstag und einem Montag wechseln.

- Sonntag + Mittwoch
- ✓ Montag + Donnerstag
- Dienstag + Freitag
- Mittwoch + Samstag
- Donnerstag + Sonntag
- Freitag + Montag
- Samstag + Dienstag

Markieren Sie als Gedächtnisstütze auf dem Umkarton die beiden Tage, an denen Sie das Pflaster wechseln möchten.

- Am Tag des Pflasterwechsels entfernen Sie das alte Pflaster und kleben unmittelbar anschließend das neue Pflaster auf eine **andere Hautstelle im unteren Bauchbereich**. Setzen Sie die Behandlung so lange fort, wie Ihr Arzt es Ihnen rät.
- Falten Sie das alte Pflaster einmal zusammen, wobei Sie die Klebeflächen aufeinander kleben, und entsorgen Sie es auf sichere Weise, sodass es von Kindern ferngehalten wird (z. B. in einem Abfallbehälter). Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden (spülen Sie es nicht in der Toilette hinunter). Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

Sind Baden, Duschen und Sport möglich?

Sie können, während Sie das Pflaster tragen, ganz normal duschen, baden, schwimmen und Sport treiben. Das Pflaster ist so konzipiert, dass es sich bei diesen Aktivitäten nicht ablöst. Allerdings sollten Sie die Hautstelle, auf der das Pflaster klebt, keiner zu starken Reibung aussetzen.

Ist Sonnenbaden möglich?

Stellen Sie sicher, dass das Pflaster immer von Kleidung bedeckt ist.

Was können Sie tun, wenn das Pflaster lose wird, sich an den Kanten ablöst oder abfällt?

Wenn ein Pflaster sich abzulösen beginnt, können Sie es möglicherweise durch festes Andrücken wieder ankleben. Sollte es Ihnen nicht gelingen, das Pflaster erfolgreich anzukleben, entfernen Sie das lose Pflaster und verwenden Sie ein neues Pflaster. Setzen Sie dann Ihr gewohntes Schema fort und wechseln Sie das Pflaster an den für Sie üblichen Tagen, auch wenn das bedeutet, dass Sie ein Pflaster entfernen, das Sie über weniger als 3 - 4 Tage getragen haben.

Wenn Sie mehr Pflaster angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als ein Pflaster auf einmal aufgeklebt haben

Entfernen Sie **alle Pflaster**, die auf Ihrer Haut kleben, und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, die Ihnen sagen werden, wie Sie die Behandlung fortsetzen sollen. Wenn Sie sich an die Anweisungen halten, ist eine Überdosierung mit Livensa unwahrscheinlich, da das Testosteron nach Entfernen des Pflasters schnell aus dem Körper entfernt wird.

Wenn Sie die Anwendung eines Pflasters vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, das Pflaster zu wechseln

Wechseln Sie das Pflaster, sobald Sie daran denken. Setzen Sie dann Ihr gewohntes Schema fort und wechseln Sie das Pflaster an den für Sie üblichen Tagen, auch wenn das bedeutet, dass Sie ein Pflaster entfernen, das Sie über weniger als 3 - 4 Tage getragen haben.

Die Rückkehr zum gewohnten Schema erleichtert es Ihnen, daran zu denken, wann Sie das Pflaster wechseln müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Livensa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In den folgenden Fällen müssen Sie **sofort** Ihren Arzt informieren:

- wenn es bei Ihnen zu Haarausfall (eine häufige Nebenwirkung, die bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten kann), Vergrößerung der Klitoris (eine gelegentliche Nebenwirkung, die bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten kann), einer Zunahme der Behaarung im Bereich von Kinn oder Oberlippe (eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten kann) oder zu einem Tieferwerden der Stimme oder Heiserkeit (eine häufige Nebenwirkung) kommt, auch wenn diese Nebenwirkungen vielleicht nur leicht ausgeprägt sind. Bei Abbruch der Behandlung mit Livensa bilden sie sich in der Regel zurück.

Sie sollten auf ein vermehrtes Auftreten von Akne (eine häufige Nebenwirkung), eine Zunahme der Behaarung im Gesicht, Haarausfall, Tieferwerden der Stimme oder Vergrößerung der Klitoris achten, da all dies Zeichen von Nebenwirkungen von Testosteron, dem Wirkstoff in Livensa, sein könnten.

- wenn Sie an der Stelle, wo das Pflaster aufgetragen wurde, Hautreaktionen wie z. B. Rötungen, Flüssigkeitseinlagerungen oder Blasenbildung bemerken (eine sehr häufige Nebenwirkung). Bei schweren Reaktionen an der Stelle, wo das Pflaster aufgetragen wurde, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Weitere häufige Nebenwirkungen

Sie sind in den meisten Fällen nur leicht ausgeprägt und bilden sich wieder zurück.

- Migräne
- Schlaflosigkeit/Unfähigkeit, richtig zu schlafen
- Brustschmerzen
- Gewichtszunahme
- Bauchschmerzen

Weitere gelegentlich auftretende Nebenwirkungen

Sie sind in den meisten Fällen nur leicht ausgeprägt und bilden sich wieder zurück.

- Sinusitis (Entzündung der Nasennebenhöhlen)
- anomale Gerinnungsfaktorkonzentrationen
- Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)
- gesteigerter Appetit
- Ruhelosigkeit
- Ängstlichkeit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Dysgeusie (Störung des Geschmackssinns)
- Gleichgewichtsstörungen
- Hyperästhesie (übersteigerte Empfindlichkeit der Sinneswahrnehmungen)
- orale Parästhesie (Kribbeln oder Taubheitsgefühl im Mund)
- transitorische ischämische Attacke („Mini-Schlaganfall“)
- Diplopie (Doppeltsehen)
- gerötete Augen
- Palpitationen (schneller, unregelmäßiger Herzschlag)
- verstopfte Nase
- Engegefühl im Hals
- Diarrhö (Durchfall)
- trockener Mund
- Übelkeit
- Ekzem
- vermehrtes Schwitzen
- Rosacea (Rötung der Gesichtshaut)

- Arthritis (entzündliche Gelenkerkrankung)
- Brustzyste
- Anschwellen der Klitoris
- genitaler Pruritus (Juckreiz im Genitalbereich)
- Brennen in der Scheide
- Anasarka (großflächige Schwellung der Haut)
- Asthenie (Kraft- und Antriebslosigkeit)
- Engegefühl in der Brust
- Beschwerden im Brustbereich
- anomale Fibrinogen-Blutwerte (gestörte Blutgerinnung)
- beschleunigter Herzschlag
- erhöhte Werte für Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Blut-Bilirubin; anomale Leberwerte; erhöhter Triglyzerid-Wert (alles Messgrößen der Leberfunktion)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LIVENSA AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel Livensa nach dem auf dem Umkarton nach ‚Verwendbar bis‘ und auf dem Beutel nach ‚EXP‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht über 30°C lagern.
- Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt (also auch nicht in der Toilette heruntergespült) werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Livensa enthält

Der Wirkstoff ist Testosteron. Jedes Pflaster enthält 8,4 mg Testosteron und setzt über 24 Stunden 300 Mikrogramm Testosteron frei.

Die sonstigen Bestandteile sind: Sorbitanoleat, 2-Ethylhexylacrylat - 1-Vinyl-2-Pyrrolidon-Copolymer.

Deckfolie

Durchsichtiger Polyethylen-Deckfilm, bedruckt mit einer Tinte bestehend aus Gelborange S (E110), Litholrubin BK (E180) und Cialtan-Kupfer.

Schutzfolie

Silikonisierter Polyesterfilm.

Wie Livensa aussieht und Inhalt der Packung

Livensa ist ein dünnes, durchsichtiges, ovales Pflaster, das auf der Rückseite den Stempel T001 trägt. Jedes Pflaster ist in einem versiegelten Beutel verpackt.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: 2, 8 und 24 Pflaster. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strass 2-4
64331 Weiterstadt
Germany

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

BEGRÜNDUNG EINER WEITEREN EINMALIGEN VERLÄNGERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Begründung einer weiteren einmaligen Verlängerung

Auf der Grundlage der Daten, die seit Erteilung der Erstzulassung erhoben worden sind, erachtet das CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Livensa weiterhin als positiv, ist jedoch der Ansicht, dass das Sicherheitsprofil aus folgenden Gründen engmaschig zu überwachen ist:

Die zulassungsüberschreitende Anwendung ist ein Sicherheitsrisiko. Das CHMP hat Bedenken, weil die Daten aus der THIN-Studie (The Health Improvement Database) darauf hindeuten, dass ca. 70 % der Anwendungsfälle nicht im Rahmen der Indikation liegen.

Das CHMP hat entschieden, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fortlaufend alle sechs Monate einen PSUR (regelmäßig aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einreichen soll.

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Livensa, das die Einreichung von PSURs alle sechs Monate erfordert, ist das CHMP zu dem Schluss gelangt, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 5 Jahren einen Antrag auf weitere einmalige Verlängerung einreichen soll.

Arzneimittel nicht länger zugelassen