

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Livensa 300 microgrammes/24 heures dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique de 28 cm² contient 8,4 mg de testostérone et délivre 300 microgrammes de testostérone par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique de type matriciel, mince, transparent, ovale, constitué de trois couches : un film support translucide, une matrice adhésive contenant le médicament et une feuille protectrice amovible à retirer avant application. La mention T001 est imprimée à la surface de chaque dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Livensa est indiqué en association à une estrogénothérapie, dans le traitement de la baisse de désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose journalière recommandée de testostérone est de 300 microgrammes. Cette dose est obtenue en appliquant le dispositif transdermique deux fois par semaine sans interruption. Remplacer le dispositif transdermique tous les 3 à 4 jours. N'utiliser qu'un seul dispositif transdermique à la fois.

Estrogénothérapie concomitante

Les conditions d'utilisation et les restrictions associées à un traitement par estrogènes doivent être vérifiées avant l'instauration du traitement par Livensa et lors des réévaluations de routine du traitement. L'utilisation de Livensa n'est recommandée que lorsqu'un traitement par estrogènes est jugé nécessaire (c'est-à-dire à la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible).

L'utilisation de Livensa est déconseillée chez les patientes traitées par des estrogènes conjugués équins car l'efficacité n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Durée du traitement

La réponse au traitement par Livensa doit être évaluée dans les 3 à 6 mois qui suivent son instauration afin de déterminer s'il est justifié de poursuivre le traitement. Chez les patientes sans bénéfice significatif, le traitement doit être réévalué et son arrêt envisagé.

L'efficacité et la sécurité de Livensa n'ont pas été évaluées dans des études portant sur une durée de plus d'un an, il est donc recommandé de procéder à une évaluation du traitement tous les 6 mois.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Personnes âgées

L'utilisation de Livensa est recommandée chez les femmes chirurgicalement ménopausées jusqu'à l'âge de 60 ans. En raison de la prévalence de la baisse de désir sexuel, les données au-delà de l'âge de 60 ans sont limitées.

Population pédiatrique

L'utilisation de Livensa dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

Mode d'administration

Appliquer la face adhésive du dispositif transdermique sur une zone de peau propre et sèche, sur la partie inférieure de l'abdomen, sous la taille. Assurer une rotation des sites d'application en respectant un intervalle d'au moins 7 jours entre deux applications au même endroit. Ne pas appliquer les dispositifs transdermiques sur les seins ni sur d'autres parties du corps. Il est recommandé de choisir une zone de peau avec peu de plis et qui ne soit pas couverte par des vêtements serrés. Le site d'application ne doit pas être gras, lésé ou irrité. Pour éviter d'interférer avec les propriétés adhésives de Livensa, ne pas appliquer de crèmes, lotions ou poudre sur la peau au niveau du site d'application du dispositif transdermique.

Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après l'ouverture du sachet et le retrait des deux parties de la feuille protectrice amovible. Appuyer fermement sur le dispositif transdermique pendant environ 10 secondes afin de garantir un bon contact avec la peau, en particulier en périphérie. Si une partie du dispositif transdermique se décolle, appliquer une pression à cet endroit. Si le dispositif transdermique se détache prématurément, il peut être réappliqué. S'il ne peut être réappliqué, appliquer un nouveau dispositif transdermique à un autre emplacement. Dans tous les cas, les jours de remplacement du dispositif seront maintenus. Le dispositif transdermique est conçu pour rester en place pendant la douche, le bain, la natation ou les exercices physiques.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein, néoplasie estrogéno-dépendante connue ou suspectée ou toute autre pathologie contre-indiquant l'utilisation d'estrogènes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Réactions androgéniques

Les patientes traitées doivent être régulièrement suivies par leur médecin afin de déceler d'éventuelles réactions indésirables androgéniques (par exemple acné, modification de la pilosité ou chute des cheveux). Les patientes doivent être averties et savoir reconnaître les effets indésirables androgéniques. Des signes de virilisation tels que raucité de la voix, hirsutisme ou clitoridomégalie peuvent être irréversibles et l'arrêt du traitement doit être envisagé. Lors des études cliniques, ces réactions ont été réversibles chez la majorité des patientes (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité

Un érythème cutané sévère, un œdème local et des cloques peuvent apparaître au site d'application lors d'une hypersensibilité au dispositif transdermique. L'utilisation du dispositif transdermique doit être arrêtée en présence de telles réactions.

Sécurité à long terme, y compris cancer du sein

La sécurité de Livensa n'a pas été évaluée dans des études en double aveugle contre placebo d'une durée supérieure à 1 an. La sécurité à long terme est peu documentée, notamment ses effets sur les tissus mammaires, le système cardio-vasculaire et l'augmentation de la résistance à l'insuline. Les données de la littérature sur l'effet de la testostérone sur le risque de cancer du sein chez la femme sont limitées, non concluantes et discordantes. Les effets à long terme d'un traitement par la testostérone sur les seins sont inconnus à l'heure actuelle, c'est pourquoi les patientes doivent faire l'objet d'un suivi attentif à la recherche d'un cancer du sein conformément aux pratiques de dépistage actuellement en vigueur et aux besoins individuels de chaque patiente.

Maladie cardio-vasculaire

Les patientes atteintes de maladie cardio-vasculaire connue n'ont pas été étudiées. Les patientes qui présentent des facteurs de risque cardio-vasculaires, en particulier de l'hypertension, ou atteintes de maladie cardio-vasculaire connue doivent faire l'objet d'un suivi attentif, portant plus particulièrement sur la tension artérielle et le poids.

Patientes diabétiques

Chez les patientes diabétiques, les effets métaboliques de la testostérone peuvent réduire la glycémie et, par conséquent, les besoins en insuline. Les patientes diabétiques n'ont pas été étudiées.

Effets sur l'endomètre

Les effets de la testostérone sur l'endomètre sont peu documentés. Les quelques données disponibles sur les effets de la testostérone sur l'endomètre ne permettent pas de conclure ou de rassurer sur l'incidence du cancer de l'endomètre.

Œdème

L'œdème (avec ou sans insuffisance cardiaque congestive) peut être une complication grave à l'administration de fortes doses de testostérone ou d'autres stéroïdes anabolisants chez des patientes souffrant d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique préexistante. Néanmoins, de tels effets ne sont pas attendus avec les faibles doses de testostérone délivrées par le dispositif transdermique Livensa.

Précautions d'emploi

Livensa ne doit pas être utilisé chez les femmes ménopausées naturellement

L'efficacité et la sécurité de Livensa chez les femmes naturellement ménopausées souffrant d'une baisse de désir sexuel sous estrogénothérapie, avec ou sans progestatifs, n'ont pas été évaluées. Livensa n'est pas recommandé chez les femmes naturellement ménopausées.

Livensa ne doit pas être utilisé en association avec des estrogènes conjugués équins

Bien que Livensa soit indiqué en association à une estrogénothérapie, le sous-groupe de patientes recevant des estrogènes conjugués équins par voie orale n'a pas présenté d'amélioration significative de la fonction sexuelle. Par conséquent, Livensa ne doit pas être utilisé chez les femmes traitées par des estrogènes conjugués équins (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Taux d'hormone thyroïdienne

Les androgènes sont susceptibles de réduire les taux de « thyroxin-binding globulin », (TBG), induisant une diminution de la concentration sérique de T4 totale et une augmentation de l'incorporation par la résine de T3 et T4. Les taux d'hormone thyroïdienne libre restent cependant inchangés et on ne constate aucun signe clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Lorsque la testostérone est administrée en même temps que des anticoagulants, l'effet anticoagulant peut être augmenté. Les patientes sous traitement anticoagulant oral nécessitent un suivi attentif, plus particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la testostérone.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Livensa ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles d'être enceinte.

La testostérone peut avoir des effets virilisants chez le fœtus féminin si elle est administrée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition par mégarde pendant la grossesse, l'utilisation de Livensa doit être arrêtée.

Allaitement

Livensa ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Livensa sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Livensa n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patientes doivent être informées que des migraines, des insomnies, des troubles de l'attention et des diplopies ont été rapportés lors du traitement par Livensa.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment décrites (30,4%) étaient des réactions au site d'application. La majorité de ces effets indésirables consistaient en un léger érythème accompagné de prurit et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Des cas d'hirsutisme ont également été très fréquemment rapportés. Dans la plupart des cas, les zones affectées étaient le menton et la lèvre supérieure. L'hirsutisme était d'intensité légère ($\geq 90\%$) et était à l'origine de moins de 1% de sorties d'études. Cet hirsutisme a été réversible chez la majorité des patientes.

Les autres réactions androgéniques fréquemment rapportées ont été l'acné, la raucité de la voix et l'alopecie. Plus de 90% de ces manifestations ont été considérées d'intensité légère. Ces réactions ont été réversibles chez la majorité des patientes. Moins de 1% des patientes ont quitté les études en raison de ces réactions. Toutes les autres réactions indésirables fréquentes ont disparu chez la majorité des patientes.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Au cours d'une étude de 6 mois en double aveugle, les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus importante dans le groupe recevant le traitement actif (n = 549) que dans le groupe placebo (n = 545) et ont été évalués par les investigateurs comme possiblement ou probablement liés au traitement par Livensa. La fréquence des effets indésirables survenus le plus souvent dans les études poulées de phase III (patientes sous Livensa n = 1 498, patientes sous placebo n = 1 297) est rapportée dans le tableau. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anomalies des facteurs de la coagulation
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit augmenté
Affections psychiatriques		Insomnie	Agitation, anxiété
Affections du système nerveux		Migraine	Perturbation de l'attention, dysgueusie, troubles de l'équilibre, hyperesthésie, paresthésie orale, accident ischémique transitoire
Affections oculaires			Diplopie, hyperhémie oculaire
Affections cardiaques			Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Raucité de la voix	Congestion nasale, sensation de gorge serrée
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale	Diarrhée, bouche sèche, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hirsutisme	Acné, alopecie	Eczéma, hyperhidrose, rosacée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthrite
Affections des organes de reproduction et du sein		Seins douloureux	Kyste du sein, gonflement du clitoris, hypertrophie du clitoris, prurit génital, sensation de brûlure vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'application (érythème, prurit)		Anasarque, asthénie, serrement thoracique, gêne au niveau de la poitrine
Investigations		Prise de poids	Fibrinogène sanguin anormal, fréquence cardiaque augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubinémie augmentée, test de la fonction hépatique anormal, hypertriglycéridémie

4.9 Surdosage

Le mode d'administration de Livensa rend un surdosage improbable. Le retrait du dispositif transdermique provoque une diminution rapide de la concentration sérique en testostérone (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, androgènes, code ATC : G03BA03

Mécanisme d'action

La testostérone, le principal androgène circulant chez la femme, est un stéroïde naturel sécrété par les ovaires et les surrénales. Chez les femmes non ménopausées, le rythme de production de la testostérone est de 100 à 400 microgrammes/24 heures, dont la moitié est produite par les ovaires sous forme de testostérone ou d'un précurseur. Les concentrations sériques d'androgènes diminuent avec l'âge. Chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale, la concentration sérique de testostérone diminue d'environ 50% dans les jours qui suivent l'intervention chirurgicale.

Les concentrations en testostérone obtenues avec le dispositif transdermique Livensa sont similaires aux niveaux observés avant la ménopause, et améliorent la baisse de désir sexuel.

Efficacité et sécurité clinique

Deux études multicentriques, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de six mois portant sur 562 (INTIMATE SM1) et 533 (INTIMATE SM2) femmes ovariectomisées et hystérectomisées (ménopause induite chirurgicalement), âgées de 20 à 70 ans souffrant d'une baisse de désir sexuel et sous estrogénothérapie ont permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Livensa. L'activité sexuelle globalement satisfaisante (critère d'évaluation principal), le désir sexuel et la souffrance associée au faible désir sexuel (critères d'évaluation secondaires) ont été évalués au moyen d'instruments validés.

Dans l'analyse combinée des études à 24 semaines, la différence portant sur la fréquence moyenne des épisodes globalement satisfaisants entre Livensa et le placebo était de 1,07 pour 4 semaines.

Un pourcentage significativement plus élevé de femmes traitées par Livensa a fait état d'une amélioration des trois critères d'évaluation, considérée comme cliniquement significative par rapport aux femmes ayant reçu un placebo. Dans les données combinées des études de phase III, en excluant les patientes qui prenaient des estrogènes conjugués équins oraux, chez lesquelles il n'y avait pas d'amélioration significative de l'activité sexuelle, 50,7% des femmes (n=274) traitées par Livensa et 29,4% de celles traitées par placebo (n=269) ont répondu en terme d'activité sexuelle globalement satisfaisante (critère d'évaluation principal), une femme répondueuse étant prédéfinie comme ayant une augmentation > 1 de la fréquence d'activités satisfaisantes sur 4 semaines.

Les effets de Livensa se manifestaient 4 semaines après l'instauration du traitement (premier point de mesure) et lors de toutes les évaluations mensuelles ultérieures.

L'efficacité par rapport au placebo était significative parmi une série de sous-groupes incluant des patientes se distinguant par les caractéristiques initiales suivantes : âge (tous les sous-groupes jusqu'à l'âge de 65 ans) ; poids corporel (jusqu'à 80 kg) et délai écoulé depuis l'ovariectomie (jusqu'à 15 ans).

Les analyses de sous-groupes indiquent que la voie d'administration et le type d'estrogènes associés (estradiol transdermique, estrogènes conjugués équins oraux, autres estrogènes oraux) pourraient influencer la réponse des patientes. Une analyse des répondueuses des études pivot de phase II et III a mis en évidence des améliorations significatives par rapport à un placebo pour chacun des trois principaux critères d'évaluation cliniques chez les patientes sous traitement concomitant par des estrogènes transdermiques et des estrogènes oraux non équins. Néanmoins, le sous-groupe de patientes qui recevaient des estrogènes conjugués équins oraux n'a pas présenté d'amélioration significative de l'activité sexuelle par rapport au placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La testostérone de Livensa diffuse à travers la peau intacte par un processus de diffusion passive principalement contrôlé par la perméation au travers de la couche cornée. Livensa est conçu pour délivrer au niveau systémique 300 microgrammes/jour. Après l'application du dispositif transdermique sur la peau de l'abdomen, les concentrations sériques maximales en testostérone sont atteintes après 24 à 36 heures, avec une importante variabilité inter-individuelle. Les concentrations sériques de testostérone atteignent un état d'équilibre lors de l'application du second dispositif transdermique pour un rythme de remplacement de deux fois par semaine. Livensa n'influence pas les concentrations sériques de la « sex hormone binding globulin », (SHBG), d'estrogènes ou d'hormones surrénaliennes.

Concentrations sériques de testostérone et de SHBG chez des patientes traitées par Livensa lors des études cliniques de sécurité et d'efficacité						
Hormone	Valeur initiale		Semaine 24		Semaine 52	
	n	Moyenne (ESM)	n	Moyenne (ESM)	n	Moyenne (ESM)
Testostérone libre (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Testostérone totale (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 = dihydrotestostérone, SHBG = sex hormone binding globulin
ESM = Erreur standard sur la moyenne

Distribution

Chez la femme, la testostérone circulante se rencontre principalement dans le sérum sous forme liée à la SHBG (65 à 80%) et à l'albumine (20 à 30%). La fraction libre ne représente qu'environ 0,5 à 2%. Son affinité de liaison à la SHBG sérique est relativement élevée et la fraction liée à la SHBG est considérée comme ne contribuant pas à l'activité biologique. La liaison à l'albumine a une affinité relativement faible et est réversible. La fraction liée à l'albumine et la fraction non liée sont désignées sous le nom de testostérone « biodisponible ». La quantité de SHBG et d'albumine dans le sérum et la concentration totale en testostérone déterminent la distribution entre testostérone libre et biodisponible. La concentration sérique en SHBG est influencée par la voie d'administration de l'estrogène associé.

Biotransformation

La testostérone est principalement métabolisée par le foie. La testostérone est métabolisée en divers 17-cétostéroïdes et la poursuite de ce métabolisme donne naissance à des glucuronates et à d'autres conjugués inactifs. Les métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT). L'affinité de la DHT pour la SHBG est plus forte que celle de la testostérone. Les concentrations en DHT augmentent parallèlement aux concentrations en testostérone au cours du traitement par Livensa. Il n'a pas été mis en évidence de variation significative par rapport à leur valeur initiale des concentrations sériques d'œstradiol et d'œstrone chez des patientes traitées par Livensa jusqu'à 52 semaines.

Lors du retrait d'un dispositif transdermique Livensa, les concentrations sériques en testostérone reviennent à des valeurs proches de leur valeur initiale dans les 12 heures, en raison de sa demi-vie terminale brève (environ 2 heures). On n'a constaté aucun signe d'accumulation de testostérone sur 52 semaines de traitement.

Élimination

La testostérone est principalement excrétée dans les urines sous forme de glucuro- et sulfo-conjugués de la testostérone et de ses métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques portant sur la testostérone n'ont révélé que des effets pouvant être expliqués par le profil hormonal.

La testostérone s'est avérée dépourvue de génotoxicité. Les études non cliniques sur la relation entre traitement par la testostérone et cancer suggèrent que des doses élevées pourraient favoriser la croissance tumorale au niveau des organes sexuels, des glandes mammaires et du foie chez les animaux de laboratoire. La signification de ces données pour l'utilisation de Livensa chez des patientes n'est pas connue.

La testostérone a un effet masculinisant sur des fœtus femelles de rat après administration sous-cutanée à la dose de 0,5 ou 1 mg/jour (sous forme d'ester propionate) à des rattes gestantes pendant l'organogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Film support

Film support translucide en polyéthylène

Encre d'impression

Jaune orangé sunset (E110)

Lithol-rubine BK (E180)

Pigment bleu à base de phthalocyanine de cuivre

Matrice adhésive contenant le médicament

Oléate de sorbitane

Copolymère acrylique adhésif contenant un copolymère 2-éthylhexylacrylate – 1-vinyl-2-pyrrolidone

Feuille protectrice amovible

Film polyester siliconé

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet laminé scellé. Le sachet est constitué des matériaux suivants (de l'extérieur vers l'intérieur) : papier de qualité alimentaire/LDPE/feuille d'aluminium/copolymère éthylène – acide méthacrylique. Le copolymère éthylène – acide méthacrylique (Surlyn) est la couche thermoscellable qui permet aux deux feuilles de sachet laminé d'être scellées à chaud pour former le sachet.

Boîtes de 2, 8 et 24 dispositifs transdermiques.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Le dispositif transdermique ne doit pas être jeté dans les toilettes.

Le dispositif transdermique usagé doit être plié en deux, collé sur lui-même, et jeté en toute sécurité hors de la portée des enfants (dans une poubelle, p. ex.).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/351/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 juillet 2006
Date du dernier renouvellement : 28 juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera de soumettre les rapports périodiques de pharmacovigilance tous les 6 mois sauf indication contraire du CHMP.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version datée du 19 septembre 2010 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,

- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERIEURE (boîte de 2, 8 ou 24 dispositifs transdermiques)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Livensa 300 microgrammes/24 heures dispositif transdermique
Testostérone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dispositif transdermique de 28 cm² contient 8,4 mg de testostérone et délivre 300 microgrammes par 24 heures.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Oléate de sorbitane, copolymère de 2-éthylhexylacrylate – 1-vinyl-2-pyrrolidone, E110, E180, pigment bleu à base de phthalocyanine de cuivre, polyéthylène, film en polyester siliconé.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 dispositifs transdermiques
8 dispositifs transdermiques
24 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Appliquer immédiatement après la sortie du sachet.

Lire la notice avant utilisation.

Voie transdermique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/352/001-003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Livensa

Replier le volet ici pour refermer.

Informations devant figurer sur la face interne du volet

Quand appliquer le dispositif transdermique :

Le dispositif transdermique doit être remplacé deux fois par semaine. Choisissez vos deux jours et cochez la case correspondante. Remplacez le dispositif transdermique uniquement les deux jours indiqués.

- dimanche + mercredi
- lundi + jeudi
- mardi + vendredi
- mercredi + samedi
- jeudi + dimanche
- vendredi + lundi
- samedi + mardi

Continuez à l'utiliser pendant la durée prescrite par votre médecin.

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Livensa 300 microgrammes/24 heures dispositif transdermique
Testostérone
Voie transdermique

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique

1 dispositif transdermique de 28 cm² contient 8,4 mg de testostérone et délivre 300 microgrammes par 24 heures.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Livensa 300 microgrammes/24 heures dispositif transdermique Testostérone

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Livensa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Livensa
3. Comment utiliser Livensa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Livensa
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LIVENSA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Livensa est un dispositif transdermique qui libère continuellement de faibles quantités de testostérone, laquelle est absorbée à travers la peau dans la circulation sanguine. La testostérone contenue dans Livensa est identique à l'hormone naturellement produite chez l'homme et la femme.

Après l'ablation des ovaires, les concentrations sanguines de testostérone diminuent de moitié par rapport aux concentrations avant l'intervention. Un faible désir sexuel, une diminution des pensées sexuelles et d'excitation sexuelle, peuvent résulter de la diminution de concentration en testostérone. Chacun de ces problèmes peut engendrer une souffrance personnelle ou des difficultés relationnelles. Le terme médical utilisé pour désigner cette pathologie est « baisse du désir sexuel ».

Livensa est utilisé pour traiter la baisse de désir sexuel.

Livensa est destiné à être utilisé par les femmes jusqu'à l'âge de 60 ans qui :

- présentent un faible désir sexuel qui engendre une souffrance ou une inquiétude, et
- ont subi une ablation des deux ovaires, et
- ont subi une ablation de l'utérus (hystérectomie), et
- reçoivent un traitement par estrogènes.

Une amélioration n'est pas attendue avant un mois. Si vous n'avez pas constaté d'effet positif de Livensa dans un délai de 3 à 6 mois, vous devez en informer votre médecin, qui envisagera l'arrêt du traitement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER LIVENSA

N'utilisez jamais Livensa

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la testostérone ou à l'un des autres composants contenus dans Livensa (voir la rubrique « Informations supplémentaires » à la fin de cette notice).
- si vous savez que vous avez ou avez eu ou si vous craignez d'avoir un cancer du sein ou un autre cancer dont votre médecin vous a dit qu'il était provoqué ou stimulé par les estrogènes ou hormones féminines, que l'on nomme également cancers « estrogéno-dépendants ».

- si vous souffrez d'une autre pathologie dont votre médecin estime qu'elle constitue une contre-indication à l'utilisation d'estrogènes et/ou de testostérone.

Faites attention avec Livensa

- si vous avez des antécédents de maladie cardiaque, hépatique ou rénale. L'œdème peut être une grave complication du traitement par la testostérone à fortes doses ; cependant, cet effet n'est pas attendu aux faibles doses de testostérone délivrées par le dispositif transdermique Livensa.
- si vous avez un cancer de la muqueuse de l'utérus (endomètre) , vous devez savoir que les informations disponibles concernant les effets de la testostérone sur la muqueuse de l'utérus (endomètre) sont limitées.
- si vous êtes diabétique, car la testostérone risque d'abaisser la glycémie.
- si vous avez des antécédents d'acné important à l'âge adulte, de pilosité excessive sur le corps ou le visage, de chute des cheveux, d'augmentation de volume du clitoris ou de voix rauque ou voix plus grave.

Si l'une des mises en garde qui précèdent s'applique à vous, signalez-le à votre médecin avant de commencer à utiliser Livensa. Il vous indiquera ce que vous devez faire.

L'efficacité de Livensa est réduite si votre traitement estrogénique est d'un certain type (' estrogènes équinés conjugués '). Vous devez par conséquent discuter avec votre médecin du type d'estrogènes que vous utilisez : il pourra vous indiquer quel type d'estrogènes il est conseillé d'utiliser en association avec Livensa.

Si vous arrêtez votre traitement par les estrogènes, vous devez arrêter également de prendre Livensa. Vous devez garder à l'esprit que les estrogènes doivent être administrés pendant la durée la plus courte possible.

L'utilisation de Livensa ne doit être poursuivie que si vous ressentez un effet positif du traitement. On ne dispose d'aucune information sur la sécurité d'emploi de Livensa au-delà de 12 mois.

On ne dispose que de données limitées sur son utilisation chez des femmes âgées de plus de 60 ans. Livensa est prévu pour être utilisé chez les femmes jusqu'à l'âge de 60 ans dont les ovaires et l'utérus ont été retirés.

On ignore si Livensa augmente le risque de cancer du sein et de l'endomètre. Votre médecin vous surveillera attentivement à la recherche d'un cancer du sein ou de l'endomètre.

Enfants et adolescents

Livensa n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Parlez-en à votre médecin si vous prenez des médicaments destinés à fluidifier le sang (anticoagulants).

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Livensa est uniquement indiqué chez les femmes ménopausées après ablation des ovaires et de l'utérus. N'utilisez pas Livensa si vous êtes ou craignez d'être enceinte ou si vous êtes susceptible de devenir enceinte car ce médicament peut être dangereux pour l'enfant à naître.

N'utilisez pas Livensa si vous allaitez car ce médicament peut être dangereux pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

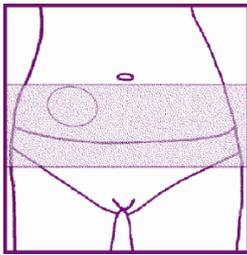
Vous pouvez conduire et utiliser des machines lorsque vous utilisez Livensa.

3. COMMENT UTILISER LIVENSA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est d'un dispositif transdermique deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) ; voir ci-dessous la rubrique « Comment et quand remplacer le dispositif transdermique ». La substance active est libérée du dispositif transdermique de manière continue pendant 3 à 4 jours (ce qui correspond à 300 microgrammes par 24 heures) et est absorbée à travers la peau.

Où coller le dispositif transdermique

- Coller le dispositif transdermique sur la **partie inférieure de l'abdomen**, sous la taille. **Ne pas** coller le dispositif transdermique sur les seins ou les fesses.



Veiller à ce que la peau au site d'application soit :

- ✓ propre et sèche (exempte de lotion, hydratant ou poudre)
 - ✓ aussi lisse que possible (absence de plis ou de rides profondes)
 - ✓ ni coupée, ni irritée (exempte de rougeurs ou de tout autre problème cutané)
 - ✓ non exposée à un frottement excessif par les vêtements
 - ✓ de préférence sans poils.
- Lors du remplacement du dispositif transdermique, coller le nouveau dispositif transdermique sur une **autre zone** de la peau **de votre abdomen**, sans quoi le risque d'irritation cutanée serait plus important.
 - N'utiliser qu'**un seul** dispositif transdermique à la fois.
 - Si vous utilisez également des dispositifs transdermiques d'estrogènes, veillez à ce que le dispositif transdermique d'estrogènes et le dispositif transdermique Livensa ne se chevauchent pas.
 - Après le retrait d'un dispositif transdermique, ne pas appliquer un nouveau dispositif transdermique au même endroit pendant au moins une semaine.

Comment coller le dispositif transdermique

Étape 1 Ouvrir le sachet. Ne pas utiliser de ciseaux : cela risquerait d'endommager accidentellement le dispositif transdermique. Sortir le dispositif transdermique. Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après l'avoir sorti du sachet.



Etape 2 Tout en tenant le dispositif transdermique, retirer la moitié de la feuille protectrice qui recouvre la partie adhésive du dispositif transdermique. Eviter de toucher la face adhésive du dispositif transdermique avec les doigts.



Etape 3 Appliquer la face adhésive du dispositif transdermique sur la zone de peau choisie. Presser fermement la face adhésive du dispositif transdermique en place pendant environ 10 secondes.



Etape 4 Replier le dispositif transdermique et retirer avec précaution l'autre moitié de la feuille protectrice. Presser fermement toute la surface du dispositif transdermique sur la peau avec la paume de la main pendant environ 10 secondes. Avec les doigts, vérifier que les bords du dispositif transdermique collent bien à la peau. Si une partie du dispositif transdermique se soulève, appliquer une pression à cet endroit.



Comment et quand remplacer le dispositif transdermique

- Il vous faudra remplacer le dispositif transdermique tous les 3 ou 4 jours, c'est-à-dire utiliser **deux dispositifs transdermiques par semaine**. Cela signifie que vous porterez un dispositif pendant 3 jours et l'autre pendant 4 jours. Vous devez décider des deux jours de la semaine où vous remplacerez votre dispositif transdermique et le remplacer les deux mêmes jours chaque semaine.

Par exemple Si vous décidez de commencer le traitement un lundi, vous devrez remplacer le dispositif transdermique tous les jeudis et tous les lundis.

- dimanche + mercredi
- lundi + jeudi
- mardi + vendredi
- mercredi + samedi
- jeudi + dimanche
- vendredi + lundi
- samedi + mardi

En guise de rappel, indiquez sur la boîte les jours que vous avez choisis pour le remplacement du dispositif transdermique.

- Le jour du remplacement du dispositif transdermique, retirez le dispositif transdermique usagé et appliquez immédiatement le nouveau dispositif transdermique sur une **autre zone** de peau de **votre abdomen**. Poursuivez le traitement le temps que vous a indiqué votre médecin.

- Pliez en deux le dispositif transdermique usagé en le collant sur lui-même et jetez-le dans un réceptacle sûr adapté, hors de portée des enfants (dans une poubelle, par ex.). Les médicaments ne doivent pas être jetés à l'égout (ne le jetez pas dans les toilettes). Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Puis-je prendre une douche ou un bain et faire du sport ?

Vous pouvez vous doucher, vous baigner, nager et faire du sport normalement lorsque vous portez le dispositif transdermique. Le dispositif transdermique est conçu pour rester en place pendant ces activités. Evitez toutefois de frictionner trop énergiquement la zone où est collé le dispositif transdermique.

Puis-je prendre des bains de soleil ?

Veillez à ce que le dispositif transdermique soit toujours recouvert par un vêtement.

Que faire si le dispositif transdermique se détache, se soulève au niveau des bords ou se décolle complètement ?

Si un dispositif transdermique commence à se décoller, on peut en général le recoller en appuyant fermement dessus. Si vous ne parvenez pas à recoller le dispositif transdermique, retirez-le et utilisez un nouveau dispositif transdermique. Continuez ensuite à remplacer votre dispositif transdermique aux jours habituels, même si cela implique de retirer un dispositif transdermique après l'avoir porté pendant moins de 3 ou 4 jours.

Si vous avez utilisé plus de dispositifs transdermiques que vous n'auriez dû

Si vous avez appliqué plusieurs dispositifs transdermiques simultanément

Retirez **tous les dispositifs transdermiques** collés sur votre peau et consultez votre médecin ou votre pharmacien pour des informations supplémentaires sur la manière de poursuivre votre traitement par Livensa. Un surdosage de Livensa est peu probable lorsque ce médicament est utilisé selon la prescription car lorsque l'on retire le dispositif transdermique, la testostérone est rapidement éliminée par l'organisme.

Si vous oubliez d'utiliser un dispositif transdermique

Si vous oubliez de remplacer le dispositif transdermique

Remplacez le dispositif transdermique dès que vous vous en rendez compte et continuez ensuite à remplacer votre dispositif transdermique aux jours habituels, même si cela implique de retirer un dispositif transdermique après l'avoir porté pendant moins de 3 ou 4 jours.

Revenir à votre calendrier habituel vous aidera à vous rappeler quand remplacer votre dispositif transdermique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Livensa peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Signalez **immédiatement** à votre médecin :

- si vous présentez une chute de cheveux (effet indésirable fréquent pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10), une augmentation de volume du clitoris (effet indésirable peu fréquent pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100), une augmentation de la pilosité au niveau du menton ou de la lèvre supérieure (effet indésirable très fréquent pouvant affecter plus de 1 personne sur 10), une voix rauque ou une voix plus grave (effet indésirable fréquent), même si ces effets indésirables peuvent être d'intensité légère. Ils sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement par Livensa.

Soyez attentive à la survenue de : une aggravation de l'acné (effet indésirable fréquent), une augmentation de la pilosité de votre visage, une perte de cheveux, une modification de votre voix (voix rauque ou plus grave) ou une augmentation de la taille de votre clitoris. Ces signes sont tous susceptibles d'être des effets indésirables de la testostérone, la substance active de Livensa.

- si vous constatez une réaction cutanée (effet indésirable très fréquent), telle que rougeur, œdème ou cloque au site d'application. En cas de réaction sévère au site d'application, le traitement doit être arrêté.

Autres effets indésirables fréquents

La plupart d'entre eux sont bénins et réversibles.

- migraine
- insomnie/trouble du sommeil
- douleur au niveau des seins
- prise de poids
- maux d'estomac

Autres effets indésirables peu fréquents

La plupart d'entre eux sont bénins et réversibles.

- sinusite (inflammation des sinus nasaux)
- anomalies du facteur de coagulation
- hypersensibilité (réactions allergiques)
- augmentation de l'appétit
- agitation
- anxiété
- troubles de l'attention
- dysgueusie (troubles du goût)
- troubles de l'équilibre
- hyperesthésie (augmentation anormale de la sensibilité aux stimuli des sens)
- paresthésie orale (picotement ou engourdissement à l'intérieur de la bouche)
- accident ischémique transitoire (accident vasculaire cérébral de brève durée)
- diplopie (vision double)
- rougeur des yeux
- palpitations (battements de cœur rapides et irréguliers)
- congestion nasale
- constriction de la gorge
- diarrhée
- bouche sèche
- nausées
- eczéma
- augmentation de la transpiration
- rosacée (rougeur du visage)
- arthrite
- kyste au sein
- engorgement du clitoris
- prurit génital (démangeaisons génitales)
- brûlures vaginales
- anasarque (gonflement étendu de la peau)
- asthénie (manque d'énergie et de force)
- oppression thoracique (poids sur la poitrine)
- gêne thoracique
- fibrinogène sanguin anormal (anomalie de la coagulation sanguine)
- accélération de la fréquence cardiaque
- élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la bilirubine sanguine, anomalies du bilan hépatique, élévation des triglycérides sanguins (qui sont dans tous les cas des mesures de la fonction du foie)

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LIVENSA

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Livensa après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le sachet après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout (ne le jetez pas dans les toilettes) ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Livensa

La substance active est la testostérone. Chaque dispositif transdermique contient 8,4 mg de testostérone, libérant 300 microgrammes de testostérone par 24 heures.

Les autres composants sont : Oléate de sorbitane, copolymère 2-éthylhexylacrylate-1-vinyl-2-pyrrolidone.

Support

Film support translucide en polyéthylène imprimé avec une encre contenant du jaune orangé sunset (E110), du lithol-rubine BK (E180) et un pigment bleu à base de phthalocyanine de cuivre.

Feuille protectrice amovible

Film en polyester siliconé.

Qu'est-ce que Livensa et contenu de l'emballage extérieur

Livensa est un dispositif transdermique mince, transparent, ovale portant la mention T001 imprimée au dos.

Chaque dispositif transdermique est emballé hermétiquement dans un sachet.

Les conditionnements suivants sont disponibles : 2, 8 et 24 dispositifs transdermiques. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

MOTIFS POUR UN RENOUVELLEMENT SUPPLÉMENTAIRE

Ce médicament n'est plus autorisé

Motifs pour un renouvellement supplémentaire

Sur la base des données devenues disponibles depuis que l'autorisation de mise sur le marché initiale a été accordée, le CHMP considère que le rapport bénéfices/risques de Livensa reste positif, mais estime que le profil de sécurité du médicament doit être étroitement surveillé pour les motifs suivants :

L'utilisation hors AMM constitue un risque en termes de sécurité. Le CHMP est préoccupé de constater que les données de l'étude THIN (The Health Improvement Database) suggèrent qu'environ 70 % des utilisations se font hors des indications prévues.

Le CHMP a décidé que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra continuer de soumettre les rapports périodiques de pharmacovigilance tous les 6 mois.

Par conséquent, sur la base du profil de sécurité de Livensa, nécessitant la soumission de rapports périodiques de pharmacovigilance tous les 6 mois, le CHMP a conclu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra déposer une demande de renouvellement supplémentaire dans un délai de 5 ans.

Ce médicament n'est plus autorisé