

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Livensa 300 microgramas/24 horas adesivo transdérmico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada adesivo transdérmico de 28 cm² contém 8,4 mg de testosterona e fornece 300 microgramas de testosterona por 24 horas.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Adesivo transdérmico.

Adesivo transdérmico fino, transparente, oval de tipo matriz, consistindo em três camadas: uma película de suporte translúcida, uma camada de matriz de medicamento adesiva e um revestimento protector descolável que é removido antes da aplicação. Cada superfície do adesivo transdérmico está estampada com T001.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Livensa é indicado para o tratamento do distúrbio do desejo sexual hipoactivo (*hypoactive sexual desire disorder, HSDD*) em mulheres bilateralmente ooforectomizadas ou hysterectomizadas (menopausa induzida cirurgicamente) a receberem uma terapêutica concomitante de estrogénios.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose diária recomendada de testosterona é de 300 microgramas. Esta é alcançada através da aplicação contínua do adesivo transdérmico duas vezes por semana. O adesivo transdérmico deve ser substituído por um adesivo transdérmico novo a cada 3 a 4 dias. Deve usar-se apenas um adesivo transdérmico de cada vez.

Tratamento concomitante com estrogénios

A utilização adequada e as restrições associadas à terapêutica com estrogénios devem ser consideradas antes de a terapêutica com Livensa ser iniciada e durante a reavaliação de rotina do tratamento. A utilização contínua de Livensa é apenas recomendada enquanto a utilização concomitante dos estrogénios for considerada adequada (i. e. a dose mínima eficaz para o menor período possível).

A utilização de Livensa não é recomendada em doentes tratadas com estrogénios equinos conjugados (*conjugated equine estrogen, CEE*), visto que a eficácia ainda não foi demonstrada (ver secções 4.4 e 5.1).

Duração do tratamento

A resposta ao tratamento com Livensa deve ser avaliada num prazo de 3-6 meses do início para determinar se a continuação da terapêutica é adequada. As doentes que não tenham um benefício significativo devem ser reavaliadas e a interrupção da terapêutica ser considerada.

Como a eficácia e a segurança de Livensa não foram avaliadas em estudos com duração superior a 1 ano, recomenda-se que seja empreendida uma avaliação do tratamento de 6 em 6 meses.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático.

Idosos

A utilização de Livensa é recomendada em mulheres com menopausa cirúrgica até à idade de 60 anos. Consistente com a prevalência de HSDD, existem dados limitados acima de 60 anos de idade.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Livensa na população pediátrica.

Modo de administração

O lado adesivo do adesivo transdérmico deve ser aplicado numa área de pele limpa e seca no abdómen inferior, abaixo da cintura. Um determinado local de aplicação deve ser alternado com um intervalo de pelo menos 7 dias entre as aplicações. Os adesivos transdérmicos não devem ser aplicados nos seios ou noutras regiões corporais. Recomenda-se um local cutâneo com o mínimo de rugas e que não esteja coberto por roupa apertada. O local não deve estar oleoso, danificado ou irritado. Para evitar a interferência com as propriedades adesivas de Livensa não devem ser aplicados cremes, loções ou pó na pele onde o adesivo transdérmico irá ser aplicado.

O adesivo transdérmico deve ser aplicado imediatamente após a abertura da saqueta e a remoção de ambas as partes do revestimento protector descolável. O adesivo transdérmico deve ser pressionado com firmeza no local durante cerca de 10 segundos, certificando-se de que existe um bom contacto com a pele, especialmente à volta das margens. Se uma área do adesivo transdérmico se levantar, deve aplicar-se pressão nessa área. Se o adesivo transdérmico se descolar prematuramente, este pode voltar a ser aplicado. Se o mesmo adesivo transdérmico não puder ser aplicado novamente, deve aplicar-se um novo adesivo noutro local. Em ambos os casos deve manter-se o regime de tratamento original. O adesivo transdérmico foi concebido para permanecer no local durante o duche, o banho, a natação ou ao fazer exercício.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Antecedentes conhecidos, suspeita ou histórico de cancro da mama ou neoplasia estrogénio-dependente conhecida ou suspeita, ou outra doença consistente com as contra-indicações da utilização de estrogénios.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Reacções androgénicas

Os médicos devem monitorizar as doentes quanto a potenciais reacções androgénicas indesejáveis (p. ex. acne, alterações no crescimento dos pêlos ou perda de cabelo) em intervalos regulares durante o tratamento. As doentes devem ser aconselhadas a auto-avaliarem os efeitos androgénicos indesejáveis. Os sinais de virilização, tais como agravamento da voz, hirsutismo ou clitoromegalia, podem ser irreversíveis e a interrupção do tratamento deve ser considerada. Nos estudos clínicos estas reacções foram reversíveis na maioria das doentes (ver secção 4.8).

Hipersensibilidade

Eritema cutâneo grave, edema e bolhas locais podem ocorrer devido a hipersensibilidade ao adesivo transdérmico no local da aplicação. Se isto ocorrer, a utilização do adesivo transdérmico deve ser interrompida.

Segurança a longo prazo, incluindo cancro da mama

A segurança de Livensa não foi avaliada em estudos de dupla ocultação controlados com placebo com duração superior a 1 ano. Existe pouca informação sobre a segurança a longo prazo, incluindo efeitos sobre o tecido mamário, o sistema cardiovascular e o aumento de resistência à insulina. Os dados na literatura relacionada com a influência da testosterona no risco de cancro da mama em mulheres são limitados, inconclusivos e contraditórios. O efeito do tratamento com testosterona a longo prazo na mama é actualmente desconhecido, pelo que as doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas em relação ao cancro da mama de acordo com as práticas de rastreio presentemente aprovadas e com as necessidades individuais das doentes.

Doença cardiovascular

As doentes com doença cardiovascular diagnosticada não foram estudadas. Doentes com factores de risco cardiovasculares, em particular hipertensão, e doentes com doença cardiovascular diagnosticada devem ser cuidadosamente monitorizadas, especificamente no que se refere às alterações na pressão arterial e no peso.

Doentes diabéticas

Em doentes diabéticas, os efeitos metabólicos da testosterona pode diminuir a glucose no sangue e, por conseguinte, as necessidades de insulina. As doentes com diabetes melílitus não foram estudadas.

Efeitos endometriais

Existe pouca informação disponível sobre os efeitos da testosterona no endométrio. Os dados limitados que avaliam o efeito da testosterona no endométrio não permitem tirar conclusões nem confirmações sobre a incidência do cancro do endométrio.

Edema

O edema (com ou sem insuficiência cardíaca congestiva) pode ser uma complicaçāo grave devido a doses elevadas de testosterona ou de outros esteróides anabólicos em doentes com doença cardíaca, renal ou hepática preexistente. Contudo, esta situação não é esperada devido à dose baixa de testosterona fornecida pelo adesivo transdérmico Livensa.

Precauções de utilização

Livensa não deve ser utilizado em mulheres com menopausa natural

A eficácia e a segurança de Livensa em mulheres com menopausa natural com HSDD a receberem estrogénios concomitantes, com ou sem progesterona, não foram avaliadas. Livensa não é recomendada a mulheres com menopausa natural.

Livensa não deve ser utilizado em mulheres medicadas com CEE concomitante

Enquanto que Livensa está indicado para a terapéutica concomitante de estrogénios, o subgrupo de doentes a receberem estrogénios equinos conjugados (*conjugated equine estrogen, CEE*) orais não demonstrou uma melhoria significativa da função sexual. Por isso, Livensa não deve ser utilizado em mulheres a receberem CEE concomitante (ver secções 4.2 e 5.1).

Níveis de hormonas tiroideias

Os androgénios podem diminuir os níveis da globulina ligada à tiroxina, resultando na diminuição dos níveis séricos totais de T4 e no aumento da capacidade de ligação de T3 e T4. Os níveis da hormona tiroideia livre permanecem, contudo, inalterados e não existem evidências clínicas de disfunção tiroideia.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção. Quando a testosterona é administrada concomitantemente com anticoagulantes o efeito anticoagulante pode aumentar. Doentes a receberem anticoagulantes necessitam de uma monitorização atenta, especialmente no início e no final da terapêutica com testosterona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Livensa não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas.

A testosterona pode induzir efeitos virilizantes no feto feminino quando administrada a uma grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

No caso de exposição inadvertida durante a gravidez, a utilização de Livensa deve ser interrompida.

Amamentação

Livensa não deve ser utilizado por mulheres que estão a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis do efeito de Livensa sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Livensa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. Contudo, as doentes devem ser informadas de que foram notificadas enxaqueca, insónia, perturbação da atenção e diplopia durante o tratamento com Livensa.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reacção adversa mais frequentemente notificada (30,4%) foi de reacções no local de aplicação. A maioria destas reacções adversas consistiram em eritema ligeiro e prurido e não resultaram na suspensão do tratamento da doente.

O hirsutismo também foi notificado com muita frequência. A maioria das notificações referentes ao queixo e ao lábio superior foram ligeiras ($\geq 90\%$) e menos de 1% das doentes abandonou os estudos em consequência de hirsutismo. O hirsutismo foi reversível na maioria das doentes.

Outras reacções androgénicas notificadas com frequência consistiram em acne, tom de voz mais grave e alopecia. Mais de 90% destas notificações foram consideradas ligeiras. Estas reacções foram reversíveis na maioria das doentes. Menos de 1% das doentes abandonou os estudos em consequência de qualquer uma destas reacções. Todas as outras reacções adversas frequentes foram resolvidas na maioria das doentes.

Lista tabelada de reacções adversas

Durante uma exposição de dupla ocultação de 6 meses, ocorreram as seguintes reacções adversas no grupo de tratamento (n=549) com uma maior incidência do que no de placebo (n=545) e foram avaliadas pelos investigadores como estando possível ou provavelmente relacionadas com o tratamento com Livensa. Se uma reacção adversa ocorreu com uma frequência mais elevada nos estudos integrados de fase III (doentes em Livensa n=1.498, doentes em placebo n=1.297), esta frequência é notificada na tabela. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infecções e infestações			Sinusite
Doenças do sangue e do sistema linfático			Factor de coagulação anómalo
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Agitação, ansiedade
Doenças do sistema nervoso		Enxaqueca	Perturbações da atenção, disgeusia, diminuição do equilíbrio, hiperestesia, parestesia oral, acidente isquémico passageiro
Afecções oculares			Diplopia, vermelhidão ocular
Cardiopatias			Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Agravamento da voz	Congestão nasal, aperto na garganta
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal	Diarreia, boca seca, náuseas
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Hirsutismo	Acne, alopecia	Eczema, aumento da sudação, rosácea
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artrite
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Dores mamárias	Quistos mamários, ingurgimento clitoridiano, aumento do clítoris, prurido genital, sensação de ardor vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reacção no local de aplicação (eritema, prurido)		Anasarca, astenia, aperto no peito, desconforto no peito
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do peso	Fibrinogénio sanguíneo anómalo, aumento da frequência cardíaca, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, exame da função hepática anómalo, aumento dos triglicéridos sanguíneos

4.9 Sobredosagem

O modo de administração de Livensa torna a sobredosagem improvável. A remoção do adesivo transdérmico resulta numa diminuição rápida nos níveis séricos de testosterona (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, androgénios, código ATC: G03BA03

Mecanismo de acção

A testosterona, o androgénio primário circulante nas mulheres, é um esteróide que ocorre naturalmente e que é segregado pelos ovários e pelas glândulas supra-renais. Em mulheres pré-menopáusicas, a taxa de produção da testosterona é de 100 a 400 microgramas/24 horas, da qual metade é contribuída pelo ovário na forma de testosterona ou de um precursor. Os níveis séricos dos androgénios diminuem à medida que as mulheres envelhecem. Em mulheres que foram submetidas a ooforectomia bilateral, os níveis séricos de testosterona decrescem em aproximadamente 50% num prazo de dias após a cirurgia.

Livensa é uma terapêutica transdérmica da HSDD que melhora o desejo sexual enquanto alcança concentrações de testosterona compatíveis com os níveis pré-menopáusicos.

Eficácia e segurança clínicas

Dois estudos multicéntricos, de dupla ocultação, controlados com placebo de 6 meses em 562 (INTIMATE SM1) e 533 (INTIMATE SM2) mulheres ooforectomizadas e histerectomizadas (menopausa induzida cirurgicamente), com idades entre 20 e 70 anos, com HSDD a receberem estrogénios concomitantemente, foram utilizados para avaliar a eficácia e segurança de Livensa. A actividade sexual totalmente satisfatória (ponto terminal primário), o desejo sexual e a angústia associada ao desejo sexual baixo (pontos terminais secundários), foram avaliados com instrumentos validados.

Na análise do estudo combinado às 24 semanas, a diferença na frequência média dos episódios totalmente satisfatórios entre Livensa e placebo foi de 1,07 por 4 semanas.

Uma percentagem significativamente mais elevada das mulheres que receberam Livensa reportou um benefício nos três pontos terminais, que consideraram com significado clínico comparativamente às mulheres que receberam placebo. Nos dados combinados da fase III, excluindo as doentes a receberem CEE oral e nas quais não houve uma melhoria significativa na função sexual, 50,7% das mulheres tratadas com Livensa (n=274) e 29,4% das mulheres tratadas com placebo (n=269) responderam no que se refere à actividade sexual totalmente satisfatória (ponto terminal primário), considera-se que uma doente respondeu ao tratamento quando teve um aumento de > 1 na frequência de 4 semanas de actividades satisfatórias.

Os efeitos de Livensa foram observados 4 semanas após o início da terapêutica (o primeiro ponto temporal medido) e a partir de então em todos os pontos temporais de eficácia mensais.

Eficácia *versus* placebo foi significativa ao longo de uma variedade de subgrupos que incluíram doentes separadas pelas seguintes características de início de estudo: idade (todos os subgrupos até 65 anos de idade); peso corporal (até 80 kg) e ooforectomia (até à 15 anos atrás).

Análises de subgrupos sugeriram que a via e o tipo de estrogénio concomitante (estradiol transdérmico, estrogénios equinos conjugados orais (CEE), orais não-CEE) podem influenciar a resposta das doentes. Uma análise de doentes que responderam ao tratamento dos estudos principais das fases II e III demonstrou melhorias significativas em todos os três pontos terminais clínicos principais *versus* placebo em doentes a receberem estrogénios transdérmicos e estrogénios não-CEE orais concomitantes. No entanto, o subgrupo de doentes a receberem CEE orais não demonstrou uma melhoria significativa da actividade sexual em comparação com placebo (ver secções 4.2 e 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A testosterona de Livensa é transportada através da pele intacta mediante um processo de difusão passiva controlada em primeiro lugar pela infiltração através do estrato córneo. Livensa foi concebido para fornecer sistemicamente 300 microgramas/dia. Após a aplicação do adesivo transdérmico na pele abdominal são alcançadas concentrações séricas máximas de testosterona num prazo de 24-36 horas, com uma larga variabilidade inter-individual. As concentrações séricas da testosterona atingem o estado estacionário através da aplicação do segundo adesivo transdérmico, quando aplicado num regime de duas vezes por semana. Livensa não influenciou as concentrações séricas de globulina ligada à hormona sexual (*sex hormone binding globulin, SHBG*), estrogénios ou hormonas suprarenais.

Concentrações séricas de testosterona e SHBG em doentes a receberem Livensa em estudos clínicos de segurança e eficácia						
Hormona	Início de estudo		Semana 24		Semana 52	
	N	Média (EPM)	N	Média (EPM)	N	Média (EPM)
Testosterona livre (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Testosterona total (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 = di-hidrotestosterona, SHBG = globulina ligada à hormona sexual
EPM = Erro Padrão da Média

Distribuição

Nas mulheres a testosterona circulante está primariamente ligada no soro à SHBG (65-80%) e à albumina (20-30%), deixando apenas cerca de 0,5-2% na forma de fracção livre. A afinidade de ligação à SHBG sérica é relativamente alta e a fracção ligada à SHBG é considerada como não contribuindo para a actividade biológica. A afinidade de ligação à albumina é relativamente baixa e reversível. A fracção ligada à albumina e a fracção livre são designadas colectivamente por testosterona 'biodisponível'. A quantidade de SHBG e de albumina no soro e a concentração total de testosterona determinam a distribuição da testosterona livre e biodisponível. A concentração sérica de SHBG é influenciada pela via de administração da terapêutica concomitante de estrogénios.

Biotransformação

A testosterona é metabolizada em primeiro lugar no fígado. A testosterona é metabolizada em vários 17-cetoesteróides e o metabolismo adicional resulta em glucuronidos inactivos e outros conjugados. Os metabolitos activos da testosterona são o estradiol e a di-hidrotestosterona (DHT). A DHT tem uma afinidade maior com a SHBG do que a testosterona. As concentrações da DHT aumentaram em paralelo com as concentrações de testosterona durante o tratamento com Livensa. Não houve diferenças significativas nos níveis séricos de estradiol e de estrona em doentes tratadas com Livensa durante 52 semanas comparativamente ao início do estudo.

Ao remover um adesivo transdérmico Livensa, as concentrações séricas de testosterona voltam quase aos valores de início de estudo num prazo de 12 horas devido à sua semi-vida curta terminal exponencial (aproximadamente 2 horas). Não houve evidências de acumulação de testosterona durante as 52 semanas de tratamento.

Eliminação

A testosterona é eliminada principalmente na urina na forma de conjugados de ácido glucorónico e de ácido sulfúrico da testosterona e dos seus metabolitos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos da testosterona revelaram apenas efeitos que podem ser explicados com base no perfil hormonal.

A testosterona foi considerada não genotóxica. Estudos não clínicos sobre a relação entre o tratamento com testosterona e o cancro sugerem que doses elevadas podem promover o crescimento tumoral em órgãos sexuais, glândulas mamárias e fígado em animais de laboratório. O significado destes dados para a utilização de Livensa em doentes não é conhecido.

A testosterona tem um efeito masculinizante nos fetos de ratos fêmeas quando administrada subcutaneamente a 0,5 ou 1 mg/dia (na forma do éster propionato) a ratos fêmeas grávidas durante a organogénesis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Camada de suporte

Película de suporte translúcida em polietileno

Tinta de impressão

amarelo sunset FCF (E110)

latolrubine BK (E180)

pigmento azul de ftalocianina de cobre.

Camada de matriz de medicamento auto-adesiva

Oleato de sorbitano,

Adesivo de copolímero acrílico com copolímero de 2-etyl-hexilacrilato-1-vinil-2-pirrolidona.

Revestimento protector descolável

Película de poliéster siliconado.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada adesivo transdérmico está embalado numa saqueta laminada selada. O material da saqueta inclui papel de grau alimentar/LDPE/folha de alumínio/copolímero de ácido etílico-metacrílico (da camada exterior para a interior). O copolímero do ácido etílico-metacrílico (Surlyn) é a camada termosselada que permite que as duas matérias-primas da saqueta laminada sejam termosseladas juntas para formarem a saqueta.

Embalagens de 2, 8 e 24 adesivos transdérmicos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O adesivo transdérmico não deve ser eliminado na sanita.

O adesivo transdérmico utilizado deve ser dobrado ao meio colando o adesivo sobre si mesmo, e eliminado de maneira segura para o manter fora do alcance das crianças (p. ex., no caixote do lixo).

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4

64331 Weiterstadt

Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/351/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28-Julho-2006

Data da última renovação: 28-Julho-2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS)
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado continuará a apresentar semestralmente Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), a menos que especificado de outro modo pelo CHMP.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado no Plano de Gestão do Risco (PGR) datado de 19 de Setembro de 2010, apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre os Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco

- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (Caixa de 2, 8 ou 24 adesivos transdérmicos)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Livensa 300 microgramas/24 horas adesivo transdérmico
Testosterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

1 adesivo transdérmico de 28 cm² contém 8,4 mg de testosterona e fornece 300 microgramas por 24 horas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente: Oleato de sorbitano, copolímero de 2-etil-hexilacrilato-1-vinil-2-pirrolidona, E110, E180, pigmento azul de ftalocianina de cobre, polietileno, película de poliéster siliconado.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 adesivos transdérmicos
8 adesivos transdérmicos
24 adesivos transdérmicos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aplicar imediatamente após a remoção da saqueta.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via transdérmica.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/352/001-003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Livensa

Enfile a aba aqui para fechar.

Informação a aparecer no interior da aba

Quando aplicar o adesivo transdérmico:

O adesivo transdérmico necessita de ser trocado duas vezes por semana. Escolha dois dias e marque o quadrado. Troque de adesivo transdérmico apenas nesses dois dias.

- Domingo + Quarta-feira
- Segunda-feira + Quinta-feira
- Terça-feira + Sexta-feira
- Quarta-feira + Sábado
- Quinta-feira + Domingo
- Sexta-feira + Segunda-feira
- Sábado + Terça-feira

Continue a utilizar durante o tempo que o seu médico prescrever.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Livensa 300 microgramas/24 horas adesivo transdérmico
Testosterona
Via transdérmica

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 adesivo transdérmico

1 adesivo transdérmico de 28 cm² contém 8,4 mg de testosterona e fornece 300 microgramas por 24 horas.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Livensa 300 microgramas/24 horas adesivo transdérmico Testosterona

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Livensa e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Livensa
3. Como utilizar Livensa
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Livensa
6. Outras informações

1. O QUE É LIVENSA E PARA QUE É UTILIZADO

Livensa é um adesivo transdérmico que liberta constantemente pequenas quantidades de testosterona, que é absorvida através da pele para o fluxo sanguíneo. A testosterona em Livensa é a mesma hormona que é produzida naturalmente nos homens e nas mulheres.

Após a remoção dos ovários, os níveis de testosterona diminuem para metade quando comparados com os níveis antes da cirurgia. A diminuição de testosterona tem sido associada a desejo sexual baixo, pensamentos sexuais reduzidos e excitação sexual reduzida. Todos ou algum destes problemas podem causar angústia pessoal ou dificuldades na relação. O termo médico para este estado é distúrbio do desejo sexual hipoativo, também conhecido como HSDD.

Livensa é utilizado para tratar a HSDD.

Livensa destina-se à utilização por mulheres até à idade de 60 anos que:

- tenham um desejo sexual baixo, o que causa angústia ou preocupação e
- tenham sido submetidas à remoção de ambos os ovários e
- tenham sido submetidas à remoção do útero (histerectomia) e
- estejam a receber terapêutica de estrogénios.

Pode demorar mais do que um mês até que sinta uma melhoria. Se não sentir um efeito positivo de Livensa no prazo de 3-6 meses, informe o seu médico, que lhe sugerirá que interrompa o tratamento.

2. ANTES DE UTILIZAR LIVENSA

Não utilize Livensa

- se tem alergia (hipersensibilidade) à testosterona ou a qualquer outro componente de Livensa (ver a secção “Outras informações” no fim deste folheto”).
- se souber que teve no passado, tem actualmente ou pensa poder ter cancro da mama ou outro cancro que o seu médico descreveu como sendo provocado ou estimulado pela hormona feminina estrogénio, também denominados cancos 'estrogénio-dependentes'.
- se tiver outras doenças que o seu médico possa considerar não adequadas para a utilização de estrogénios e/ou testosterona.

Tome especial cuidado com Livensa

- se tiver antecedentes de doença cardíaca, hepática ou renal. O edema pode ser uma complicaçāo grave resultante de doses elevadas de testosterona, contudo, não é uma complicaçāo prevista da dose baixa de testosterona libertada pelo adesivo transdérmico Livensa.
- se tem um cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio), tenha em atenção que existe pouca informação sobre os efeitos da testosterona sobre o revestimento do útero (endométrio).
- se for diabética, visto que a testosterona pode diminuir os níveis de glucose no sangue.
- se tiver antecedentes de excesso de acne do adulto, pêlos corporais ou faciais, perda de cabelo, aumento do clítoris ou agravamento ou rouquidão da voz.

Se tiver algum dos pontos anteriormente mencionados, informe o seu médico antes de começar a utilizar Livensa. O seu médico aconselhá-la-á sobre o que deve fazer.

A eficácia de Livensa é reduzida se a sua terapêutica com estrogénios for de um determinado tipo ('estrogénios equinos conjugados'). Por isso, deve discutir o seu tipo de estrogénios com o seu médico, que a pode aconselhar sobre qual o tipo de estrogénios que é conveniente utilizar em conjunto com Livensa. Se interromper a terapêutica com estrogénios deve interromper também a utilização de Livensa. Lembre-se que os estrogénios devem ser administrados durante o período mais curto possível.

Utilize Livensa apenas enquanto sentir um efeito positivo do tratamento. Não existe informação sobre a segurança de Livensa para além de 12 meses.

Existem dados limitados sobre a utilização em mulheres com mais de 60 anos. Livensa não se destina à utilização por mulheres até aos 60 anos que foram submetidas a remoção dos ovários e do útero.

Desconhece-se se Livensa aumenta o risco de cancro da mama e cancro do endométrio. O seu médico vigiá-la-á cuidadosamente em relação ao cancro da mama e ao cancro do endométrio.

Crianças e adolescentes

Livensa não se destina à utilização em crianças e adolescentes.

Ao utilizar Livensa com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Informe o seu médico se estiver a ser submetida a um tratamento para tornar o sangue mais fluido (anticoagulante).

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Livensa está apenas indicado em mulheres na menopausa após a remoção dos ovários e do útero. Não utilize Livensa se estiver grávida, pensa que pode estar ou puder engravidar, visto que pode prejudicar o feto.

Não utilize Livensa no caso de estar a amamentar pois pode prejudicar a criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

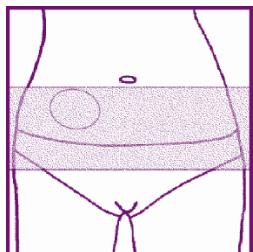
Pode conduzir veículos e utilizar máquinas enquanto utiliza Livensa.

3. COMO UTILIZAR LIVENSA

Utilizar Livensa sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas quanto às instruções ou se desejar mais informação. A dose habitual é de um adesivo transdérmico duas vezes por semana (a cada 3 a 4 dias), ver abaixo "Como e quando trocar o adesivo transdérmico". A substância activa é libertada constantemente pelo adesivo transdérmico (correspondendo a 300 microgramas em 24 horas) durante 3 a 4 dias e é absorvida pela pele.

Onde colar o adesivo transdérmico

- Cole o adesivo transdérmico ao seu **abdómen inferior**, abaixo da cintura. **Não** cole o adesivo nos seios ou nas nádegas.



Certifique-se de que a sua pele no local de aplicação está:

- ✓ limpa e seca (sem loções, cremes hidratantes e pós)
- ✓ o mais lisa possível (sem grandes rugas ou pregas cutâneas)
- ✓ sem cortes ou irritações (livre de erupções ou outros problemas de pele)
- ✓ pouco provável de ser esfregada excessivamente pela roupa
- ✓ de preferência sem pêlos.

- Ao trocar o seu adesivo transdérmico, cole o novo adesivo a uma **área diferente** da pele **do seu abdómen** pois se não o fizer, há mais probabilidades de provocar irritação da pele.
- Deve usar apenas **um** adesivo transdérmico de cada vez.
- Se estiver também a usar adesivos transdérmicos de esrogéniros, certifique-se de que o adesivo transdérmico Livensa e o adesivo transdérmico de esrogéniros não ficam sobrepostos.
- Não coloque um novo adesivo transdérmico na mesma área durante pelo menos uma semana após ter removido um adesivo.

Como colar o adesivo transdérmico

Passo 1 Rasgue a saqueta para abrir. Não utilize tesouras visto que pode danificar accidentalmente o adesivo transdérmico. Retire o adesivo transdérmico. Aplique o adesivo transdérmico imediatamente após o ter retirado da saqueta.



Passo 2 Enquanto segura o adesivo transdérmico, remova metade do revestimento protector que cobre a parte adesiva do adesivo. Evite tocar no lado adesivo do adesivo transdérmico com os dedos.



Passo 3 Aplique o lado adesivo do adesivo transdérmico na área seleccionada na pele. Pressione o lado adesivo do adesivo transdérmico com firmeza no lugar durante cerca de 10 segundos.



Passo 4 Dobre o adesivo transdérmico para trás e remova cuidadosamente o outro lado do revestimento. Pressione todo o adesivo transdérmico com firmeza contra a pele com a palma da mão durante cerca de 10 segundos. Utilize os dedos para se certificar de que os cantos do adesivo transdérmico estão colados à pele. Se uma área do adesivo transdérmico se levantar, aplique pressão nessa área.



Como e quando trocar o adesivo transdérmico

- Irá necessitar de trocar o adesivo transdérmico cada 3 a 4 dias, o que significa utilizar **dois adesivos transdérmicos por semana**. Isto significa que usa um adesivo transdérmico durante 3 dias e o outro durante 4 dias. Decida quais os dois dias em cada semana nos quais irá trocar o adesivo transdérmico e troque-o nos mesmos dois dias todas as semanas.

Por exemplo: Se decidir começar o tratamento a uma Segunda-feira, então terá de trocar o adesivo transdérmico sempre a uma Quinta e a uma Segunda-feira.

- Domingo + Quarta-feira
- Segunda-feira + Quinta-feira
- Terça-feira + Sexta-feira
- Quarta-feira + Sábado
- Quinta-feira + Domingo
- Sexta-feira + Segunda-feira
- Sábado + Terça-feira

Como chamada de atenção, marque na embalagem exterior os dias que escolheu para trocar o adesivo transdérmico.

- No dia da troca do adesivo transdérmico, remova o adesivo utilizado e cole de imediato o novo adesivo a uma **área diferente** da pele **do seu abdómen**. Continue o seu tratamento durante o tempo que o seu médico aconselhar.
- Dobre o adesivo transdérmico ao meio, colando o adesivo a ele próprio e elimine-o de maneira segura de modo a mantê-lo longe das crianças (p. ex. num balde do lixo). Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização (não o deite na sanita). Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Tomar duche, banho e fazer exercício

Pode tomar duche, banho, nadar e fazer exercício normalmente enquanto usa o adesivo transdérmico. O adesivo transdérmico foi concebido para permanecer no local durante esse tempo. Contudo, não esfregue com demasiada força a área onde o adesivo transdérmico foi colocado.

Banhos de sol

Certifique-se sempre de que o seu adesivo transdérmico está coberto pela roupa.

O que fazer se o adesivo transdérmico se soltar, levantar os cantos ou cair

Se o adesivo transdérmico começar a cair, pode fazer com que volte a colar pressionando-o com firmeza. Se não conseguir que o adesivo transdérmico volte a colar bem, remova o adesivo solto e utilize um adesivo transdérmico novo. Depois continue com a sua programação habitual dos dias que escolheu para trocar o adesivo transdérmico, mesmo que isso signifique eliminar um adesivo após o ter usado durante um prazo inferior a 3-4 dias.

Se utilizar mais adesivos transdérmicos do que deveria

Se aplicar mais do que um adesivo transdérmico de cada vez

Remova **todos os adesivos transdérmicos** que estejam colados à sua pele e consulte o seu médico ou farmacêutico para obter mais informação sobre como continuar o tratamento com Livensa. A sobredosagem com Livensa é improvável quando utilizado conforme indicado, visto que logo que o adesivo transdérmico seja retirado a testosterona é rapidamente eliminada pelo corpo.

Caso se tenha esquecido de utilizar um adesivo transdérmico

Caso se tenha esquecido de trocar o adesivo transdérmico

Troque o adesivo transdérmico assim que se lembrar e depois continue com a sua programação habitual dos dias que escolheu para trocar o adesivo transdérmico, mesmo que isso signifique eliminar um adesivo após o ter usado durante um prazo inferior a 3-4 dias.

Voltar à sua programação habitual ajudá-la-a a lembrar-se quando deve trocar o adesivo transdérmico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Livensa pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe o seu médico **imediatamente**:

- se sentir perda de cabelo (um efeito secundário frequente que afecta até 1 pessoa em cada 10), aumento do clítoris (um efeito secundário pouco frequente que afecta até 1 pessoa em cada 100), um aumento dos pêlos no queixo ou no lábio superior (um efeito secundário muito frequente que afecta mais do que 1 pessoa em cada 10), tom de voz mais grave ou rouquidão da voz (um efeito secundário frequente), apesar destes efeitos secundários poderem ser ligeiros. Estes são geralmente reversíveis quando o tratamento com Livensa é interrompido.

Deve autoavaliar-se quanto a aumento da acne (um efeito secundário frequente), aumento do crescimento de pêlos na cara, perda de cabelo, agravamento da voz ou aumento do clítoris, que podem ser todos sinais de efeitos secundários da testosterona, que é a substância activa de Livensa.

- se sentir reacções cutâneas no local de aplicação (um efeito secundário muito frequente), tal como vermelhidão, edema ou bolhas. No caso de reacção grave no local de aplicação, o tratamento deve ser interrompido.

Outros efeitos secundários frequentes

A maioria destes efeitos é de natureza ligeira e reversível.

- enxaqueca
- insónia/incapacidade de dormir convenientemente
- dores mamárias
- aumento de peso
- dor de estômago

Outros efeitos secundários pouco frequentes

A maioria destes efeitos é de natureza leve e reversível.

- sinusite (inflamação dos seios nasais)
- factor de coagulação anormal
- hipersensibilidade (reacções alérgicas)
- aumento de apetite
- agitação
- ansiedade
- perturbação da atenção
- disgeusia (perturbação do sentido do paladar)
- perturbação do equilíbrio
- hiperestesia (aumento anormal da sensibilidade aos estímulos dos sentidos)
- parestesia oral (sensação de formigueiros ou de adormecimento na boca)
- crise isquémica transitória (mini-trombose)
- diplopia (visão dupla)
- vermelhidão dos olhos
- palpitações (batiimentos rápidos e irregulares do coração)
- congestão nasal
- aperto na garganta
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- eczema
- aumento da transpiração
- rosácea (vermelhidão da face)
- artrite
- quisto no seio
- ingurgitamento (inchaço) do clítoris
- prurido genital (sensação de comichão genital)
- sensação de ardor na vagina
- anasarca (inchaço generalizado da pele)
- astenia (falta de energia e força)
- aperto no peito
- desconforto no peito
- fibrinogénio do sangue anormal (coagulação anormal do sangue)
- aumento do ritmo cardíaco
- aumento da alanina-aminotransferase, aumento da aspartato-aminotransferase, aumento da bilirrubina do sangue, anomalias dos testes da função do fígado, aumento dos tiglicéridos do sangue (todos são medidas da função do fígado).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR LIVENSA

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Livensa após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Não refrigerar ou congelar.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização (não o deite na sanita) ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Livensa

A substância activa é a testosterona. Cada adesivo transdérmico contém 8,4 mg de testosterona, libertando 300 microgramas de testosterona durante 24 horas.

Os outros componentes são: Oleato de sorbitano, copolímero de 2-etil-hexilacrilato-1-vinil-2-pirrolidona.

Camada de suporte

Película de suporte translúcida em polietileno impressa com tinta contendo amarelo *sunset* FCF (E110), latolrubine BK (E180) e pigmento azul de ftalocianina de cobre.

Revestimento protector descolável

Película de poliéster siliconado.

Qual o aspecto de Livensa e conteúdo da embalagem

Livensa é um adesivo transdérmico fino, transparente e oval com T001 estampado nas costas.

Cada adesivo transdérmico é selado numa saqueta.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: 2, 8 e 24 adesivos transdérmicos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Warner Chilcott Deutschland GmbH

Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4

64331 Weiterstadt

Alemanha

Warner Chilcott France

Parc d'activité de la Grande Brèche

5 rue Désir Prévost

91070 Bondoufle

França

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

MOTIVOS PARA UMA RENOVAÇÃO ADICIONAL

Motivos para uma renovação adicional

Com base nos dados disponibilizados desde a concessão da primeira Autorização de Introdução no Mercado, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Livensa continua a ser positiva, mas recomenda que o seu perfil de segurança seja frequentemente monitorizado pelas seguintes razões:

A utilização numa indicação não aprovada é um risco de segurança. Uma preocupação do CHMP é que os dados do estudo THIN (*The Health Improvement Database* - Base de dados da melhoria da saúde) sugerem que aproximadamente 70% das utilizadoras estão fora da indicação.

O CHMP decidiu que o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá continuar a apresentar semestralmente Relatórios Periódicos de Segurança (RPSs).

Portanto, tendo em consideração o perfil de segurança inerente a Livensa que requer a apresentação de RPSs em ciclos semestrais, o CHMP concluiu que o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar um pedido de renovação adicional no prazo de 5 anos.