

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Livensa 300 mikrogram/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 28 cm² plåster innehåller 8,4 mg testosteron och frisätter 300 mikrogram testosteron per dygn.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Tunt, genomskinligt, ovalt depotplåster av matrixtyp, bestående av tre skikt: ett genomskinligt ytterskikt, ett adhesivt matrixskikt med läkemedel och en skyddsfilm som avlägsnas före applicering. Utsidan av varje plåster är stämplad med T001.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Livensa är indicerat för behandling av den typ av nedsatt sexuell lust som kallas Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) hos kvinnor som genomgått bilateral ooforektomi och hysterektomi (kirurgisk menopaus) och som samtidigt behandlas med östrogen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen testosteron är 300 mikrogram. Denna dos tillförs genom att ett nytt plåster appliceras kontinuerligt två gånger i veckan. Plåstret ska bytas mot ett nytt plåster var tredje till var fjärde dag. Endast ett plåster ska användas i taget.

Samtidig östrogenbehandling

Lämplig östrogenbehandling och restriktioner i samband därmed ska övervägas innan behandling med Livensa sätts in och under den rutinmässiga utvärderingen av behandlingen. Fortsatt användning av Livensa rekommenderas endast om samtidig behandling med östrogen anses vara lämplig (dvs. lägsta verksamma dos under kortast möjliga tid).

Patienter som behandlas med konjugerat ekvint östrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*) bör inte använda Livensa, eftersom någon effekt inte har kunnat påvisas hos sådana patienter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandlingsduration

Svaret på behandlingen med Livensa ska utvärderas inom 3–6 månader från behandlingsstarten och därefter ska beslut fattas om huruvida det är lämpligt att fortsätta behandlingen. Patienter som inte upplever någon meningsfull effekt av behandlingen bör utvärderas på nytt och utsättande av behandlingen övervägas.

Eftersom Livensas effekt och säkerhet inte har utvärderats i studier som pågått längre än 1 år rekommenderas att en bedömning av behandlingen genomförs var sjätte månad.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Livensa rekommenderas för kvinnor med kirurgisk menopaus, upp till 60 års ålder. Till följd av prevalensen av HSDD finns det begränsade uppgifter om åldersgruppen över 60 år.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant indikation för användning av Livensa i den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Plåstrets adhesiva sida ska appliceras på ren, torr hud på nedre buken, nedanför midjan.

Applikationsstället ska bytas vid varje applikation och det måste gå minst 7 dagar innan ett visst applikationsställe används på nytt. Plåster får inte appliceras på bröstet eller andra delar av kroppen. Det rekommenderas att plåstret appliceras på ett hudområde som har så lite rynkor som möjligt och som inte täcks av åtsittande kläder. Huden får inte vara fet, skadad eller irriterad. Krämer, lotioner eller puder ska inte appliceras på det hudområde där plåstret ska fästas eftersom detta kan påverka plåstrets häftförmåga.

Plåstret ska appliceras omedelbart efter det att dospåsen har öppnats och båda halvorna av skyddsfilmen har avlägsnats. Plåstret ska pressas stadigt mot huden i ca 10 sekunder så att det får god hudkontakt, särskilt i kanterna. Om någon del av plåstret inte fäster, ska den pressas fast. Om ett plåster lossnar innan det är dags att byta det, kan det sättas fast på nytt. Om det inte går att sätta fast plåstret igen, ska ett nytt plåster appliceras på ett annat ställe. I båda fallen ska det ursprungliga schemat för plåsterbyte följas. Plåstret är gjort så att det ska sitta kvar under dusch, bad, simning och träning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Känd, misstänkt eller tidigare bröstcancer i anamnesen eller känd eller misstänkt östrogenberoende tumör, eller något annat tillstånd som omfattas av kontraindikationerna för östrogenbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Androgena biverkningar

Läkare ska med regelbundna intervall kontrollera patienterna med avseende på androgena biverkningar (t.ex. akne, förändringar i hårväxten eller håravfall). Patienter ska uppmanas att själva vara uppmärksamma på androgena biverkningar. Tecken på virilisering, såsom röstfördjupning, hirsutism eller förstorad klitoris, kan vara irreversibla och utsättande av behandlingen ska övervägas. I kliniska studier var dessa reaktioner reversibla hos majoriteten av patienterna (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet

Allvarligt huderytem, lokalt ödem och blåsbildning kan förekomma på applikationsstället till följd av överkänslighet mot plåstret. Om sådana symtom uppträder bör användning av plåstren avbrytas.

Långsiktig säkerhet, inklusive bröstcancer

Livensas säkerhet har inte utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågått längre än 1 år. Det finns få uppgifter om den långsiktiga säkerheten, inklusive effekterna på bröstvävnad, hjärt-kärlsystemet och ökad insulinresistens.

Uppgifter i litteraturen beträffande testosterons effekt på risken för bröstcancer hos kvinnor är begränsade, otillräckliga och motstridiga. Det är för närvarande inte känt hur testosteronbehandling långsiktigt påverkar bröst, och patienterna bör därför kontrolleras noga med avseende på bröstcancer i enlighet med gällande screeningpraxis och individuella behov.

Hjärt-kärlsjukdom

Patienter med känd hjärt-kärlsjukdom har inte studerats. Patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, i synnerhet hypertoni, och patienter med känd hjärt-kärlsjukdom ska kontrolleras noga, särskilt med hänsyn till förändringar i blodtrycket och kroppsvikten.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan testosterons metabola effekter sänka blodglukoshalten och därmed insulinbehovet. Patienter med diabetes mellitus har inte studerats.

Effekter på endometriet

Det finns få uppgifter om testosterons effekter på endometriet. De begränsade uppgifter som finns om testosterons effekt på endometriet gör det inte möjligt att dra vare sig positiva eller negativa slutsatser beträffande incidensen av endometrie-cancer.

Ödem

Ödem (med eller utan hjärtsvikt) kan vara en allvarlig komplikation till höga doser av testosteron eller andra anabola steroider hos patienter med befintlig hjärt-, njur- eller leversjukdom. De låga doser testosteron som tillförs av Livensa-plåstret förväntas emellertid inte ha sådana konsekvenser.

Försiktighet

Livensa skall inte användas av kvinnor med naturlig menopaus

Effekt och säkerhet av Livensa hos kvinnor med naturlig menopaus och HSDD som samtidigt behandlas med östrogen, med eller utan gestagen, har inte utvärderats. Livensa rekommenderas inte till kvinnor som genomgått naturlig menopaus.

Livensa skall inte användas av kvinnor på samtidig behandling med CEE

Livensa är indicerat med samtidig östrogenbehandling, men den subgrupp av patienter som behandlades med konjugerat ekvint östrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*) uppvisade inte någon signifikant förbättring av den sexuella funktionen. Livensa bör därför inte användas av kvinnor som samtidigt behandlas med CEE (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Nivåer av sköldkörtelhormoner

Androgener kan sänka nivåerna av tyroxinbindande globulin, vilket leder till sänkt serumhalt av totalt T4 och ökat resinupptag av T3 och T4. Nivåerna av fria sköldkörtelhormoner förblir emellertid oförändrade och det finns inga kliniska tecken på sköldkörteldysfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. När testosteron ges samtidigt med antikoagulantia, kan den koagulationshämmande effekten öka. Patienter som får orala antikoagulantia måste kontrolleras noga, särskilt vid insättande och utsättande av testosteronbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Livensa får inte användas av kvinnor som är eller kan bli gravida.

Testosteron kan ha en viriliserande effekt på flickfostret om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

I händelse av oavsiktlig exponering under graviditet, måste behandlingen med Livensa avbrytas.

Amning

Livensa får inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data om Livensas effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Livensa har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna skall emellertid informeras om att migrän, insomni, uppmärksamhetsstörningar och diplopi har rapporterats under behandling med Livensa.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den oftast rapporterade biverkningen (30,4 %) var reaktioner på applikationsstället. Merparten av dessa biverkningar var lindrigt erytem och klåda och ledde inte till behandlingsavbrott.

Hirsutism rapporterades också som en mycket vanlig biverkning. De flesta rapporterade fall gällde hakan och överläppen, var lindriga (≥ 90 %) och färre än 1 % av alla patienter avbröt sin medverkan i studierna på grund av hirsutism. Hirsutism var reversibel hos majoriteten av patienterna.

Andra androgena biverkningar som rapporterades som vanliga var akne, röstfördjupning och alopeci. Över 90 % av dessa rapporterade fall ansågs vara lindriga. Dessa reaktioner var reversibla hos majoriteten av patienterna. Färre än 1 % av patienterna avbröt sin medverkan i studierna på grund av någon av dessa reaktioner. Samtliga övriga vanliga biverkningar försvann hos majoriteten av patienterna.

Biverkningar i tabellform

Under 6 månaders dubbelblind exponering uppträdde nedanstående biverkningar med större incidens i behandlingsgruppen (n=549) än i placebogruppen (n=545) och bedömdes av prövarna som möjligen eller troligen relaterade till behandlingen med Livensa. Om en biverkning uppträdde med högre frekvens i de integrerade fas III-studierna (Livensa-patienter n=1 498, placebo-patienter n=1 297), rapporteras frekvensen i tabellen. Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem enligt MedDRA:s klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Sinuit
Blodet och lymfsystemet			Abnorm koagulationsfaktor
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition			Ökad aptit
Psykiska störningar		Insomni	Agitation, ångest
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän	Uppmärksamhetsstörningar, dysgeusi, nedsatt balans, hyperestesi, oral parestesi, transitorisk ischemisk attack
Ögon			Diplopi, ögonrodnad
Hjärtat			Palpitationer

Organsystem enligt MedDRAs klassificering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Röstfördjupning	Nästäppa, trångghetskänsla i halsen
Magtarmkanalen		Buksmärtor	Diarré, muntorrhet, illamående
Hud och subkutan vävnad	Hirsutism	Akne, alopeci	Eksem, ökad svettning, rosacea
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Bröstmärta	Bröstcysta, blodöverfyllnad i klitoris, förstorad klitoris, genital pruritus, vaginal sveda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på applikationsstället (erytem, klåda)		Anasarka, asteni, tryckkänsla över bröstet, obehag i bröstet
Undersökningar		Viktökning	Abnorm fibrinogenhalt i blodet, förhöjd hjärtfrekvens, förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd bilirubinhalt i blodet, abnormt leverfunktionstest, förhöjda triglyceridhalter i blodet

4.9 Överdoseri

Livensas administreri

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av det genitala systemet, androgener, ATC-kod: G03BA03

Verkningsmekanism

Testosteron, som är den primära cirkulerande androgenen hos kvinnor, är en naturligt förekommande steroid som utsöndras av äggstockarna och binjurarna. Hos premenopausala kvinnor produceras 100 till 400 mikrogram testosteron/24 timmar, varav hälften produceras i äggstockarna, antingen i form av testosteron eller i form av en prekursor. Serumhalterna av androgener sjunker när kvinnan åldras. Hos kvinnor som har genomgått bilateral ooforektomi, sjunker serumhalterna av testosteron med ca 50 % inom några dagar efter operationen.

Livensa är en transdermal behandling för HSDD som förbättrar sexuell lust genom att höja testosteronkoncentrationerna till en nivå som är jämförbar med de premenopausala nivåerna.

Klinisk effekt och säkerhet

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, sexmånaders multicenterstudier utvärderade Livensas effekt och säkerhet hos 562 (INTIMATE SM1) respektive 533 (INTIMATE SM2) kvinnor i åldern 20–70 år som genomgått ooforektomi och hysterektomi (kirurgisk menopaus) med HSDD, och som samtidigt behandlades med östrogen. Helt tillfredsställande sexuell aktivitet (primär effektvariabel), sexuell lust

och sexuella problem på grund av nedsatt sexuell lust (sekundära effektvariabler) utvärderades med validerade instrument.

I analys av den kombinerade studien vid vecka 24 var skillnaden i genomsnittlig frekvens av helt tillfredsställande episoder mellan placebo och Livensa 1,07 per 4 veckor.

Jämfört med de kvinnor som fick placebo, rapporterade en signifikant större procentandel av dem som fick Livensa att de upplevt förbättringar, som de ansåg vara kliniskt meningsfulla, av de tre effektvariablerna. Enligt sammantagna fas III-data, med uteslutande av de patienter som tog oralt CEE, hos vilka den sexuella funktionen inte förbättrats signifikant, svarade 50,7 % av de kvinnor som fick Livensa (n=274) och 29,4 % av dem som fick placebo (n=269) på behandlingen vad avser helt tillfredsställande sexuell aktivitet (primär effektvariabel), om svar definierades som en ökning > 1 av frekvensen tillfredsställande aktivitet under 4 veckor.

Livensas effekter observerades vid vecka 4 efter behandlingsstart (den första tidpunkten för mätning) och vid alla månatliga mätningar därefter.

Jämfört med placebo var Livensas effekter signifikanta i alla subgrupper, vilka delades in efter följande karakteristika vid baslinjen: ålder (alla subgrupper upp till 65 års ålder), kroppsvikt (upp till 80 kg) och ooforektomi (upp till 15 år sedan).

Analyser av subgrupper tyder på att sättet att administrera östrogen och typen av östrogen (transdermalt östradiol, oralt konjugerat ekvint östrogen (CEE), oralt icke-CEE) kan påverka patientens svar. En analys av svarare i de pivotala fas II- och fas III-studierna visade signifikanta förbättringar av samtliga tre primära effektvariabler hos de patienter som samtidigt behandlades med transdermalt östrogen och oralt icke-CEE-östrogen, jämfört med dem som fick placebo. Den subgrupp som fick oralt CEE uppvisade emellertid inte någon signifikant förbättring av sexuell aktivitet jämfört med placebogruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Testosteron från Livensa transporteras genom intakt hud med hjälp av en passiv diffusion, som primärt regleras av genomträngningen av överhudens hornlager. Livensa-plåstret är så utformat att det tillför blodomloppet 300 mikrogram testosteron per dygn. När plåstret har applicerats på bukhuden uppnås maximal serumkoncentration av testosteron inom 24–36 timmar med en bred interindividuell variabilitet. Serumkoncentrationerna av testosteron uppnår steady-state vid appliceringen av det andra plåstret när regimen med 2 plåster i veckan följs. Livensa påverkade inte serumkoncentrationerna av könshormonbindande globulin (*sex hormone binding globulin, SHBG*), östrogener eller binjrehormoner.

Serumkoncentrationer av testosteron och SHBG hos patienter som fick Livensa i kliniska studier av effekt och säkerhet						
Hormon	Baslinje		Vecka 24		Vecka 52	
	N	Medel (SEM)	N	Medel (SEM)	N	Medel (SEM)
Fritt testosteron (ng/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Totalt testosteron (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
DHT (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
SHBG (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)
DHT = dihydrotestosteron, SHBG = könshormonbindande globuliner SEM = standardfel						

Distribution

Hos kvinnor är cirkulerande serumtestosteron huvudsakligen bundet till SHBG (65–80 %) och till albumin (20–30 %) vilket innebär att endast ca 0,5–2 % återfinns som fritt testosteron.

Bindningsaffiniteten till serum-SHBG är relativt hög och den SHBG-bundna fraktionen betraktas som ej bidragande till biologisk aktivitet. Bindningen till albumin har relativt låg affinitet och är reversibel. Den albuminbundna fraktionen och den obundna fraktionen kallas gemensamt för "biotillgängligt" testosteron. Mängden SHBG och albumin i serum och den totala testosteronkoncentrationen bestämmer distributionen av fritt och biotillgängligt testosteron. Serumkoncentrationen av SHBG påverkas av administreringssättet för den samtidiga östrogenbehandlingen.

Biotransformation

Testosteron metaboliseras huvudsakligen i levern. Testosteron metaboliseras till olika 17-ketosteroider och fortsatt metabolism ger inaktiva glukuronider och andra konjugat. De aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och dihydrotestosteron (DHT). DHT har starkare affinitet till SHBG än vad testosteron har. DHT-koncentrationerna stiger parallellt med testosteronkoncentrationerna under behandling med Livensa. Jämfört med baslinjen fanns det inga signifikanta skillnader i serumnivåerna av östradiol och östron hos patienter som hade behandlats med Livensa i upp till 52 veckor.

När ett Livensa-plåster tas bort återgår serumhalten av testosteron till värden nära baslinjen inom 12 timmar på grund av den korta, terminala exponentiella halveringstiden (ca 2 timmar). Under 52 veckors behandling observerades inga tecken på ackumulering av testosteron.

Elimination

Testosteron utsöndras huvudsakligen via urinen som glukuron- och svavelsyrakonjugat av testosteron och dess metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier av testosteron har endast visat effekter som kan förklaras med utgångspunkt från hormonprofilen.

Testosteron har konstaterats vara icke-genotoxiskt. Icke-kliniska studier av förhållandet mellan testosteronbehandling och cancer tyder på att höga doser kan främja tumörväxt i könsorganen, bröstkörtlarna och levern hos försöksdjur. Det är inte känt om dessa uppgifter har någon betydelse för patienters användning av Livensa.

Testosteron har en maskuliniserande effekt på råttfoster av honkön när det ges subkutant i doser om 0,5 eller 1 mg/dag (som propionatestern) till dräktiga råttor under organutvecklingen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ytterskikt

Genomskinligt polyetenytterskikt

Tryckfärg

para-orange FCF (E110)

litolrubin BK (E180)

kopparftalocyanin, blått färgämne

Adhesivt matrixskikt med läkemedel

Sorbitanoleat

Häftmassa av akrylsampolymer innehållande 2-etylhexylakrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidonsampolymer

Skyddsfilm

Silikoniserad polyesterfilm

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje plåster är förpackat i en förseglad laminerad dospåse. Dospåsen är tillverkad av livsmedelsklassat papper/LDPE/aluminiumfolie /sampolymer av eten och metakrylsyra (ytter- till innersikt). Sampolymeren av eten och metakrylsyra (Surlyn) är det värmeförseglingsskikt som gör det möjligt att värmeförsegla dospåsens laminat till en dospåse.

Kartonger med 2, 8 eller 24 plåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Depotplåstret skall inte spolat ned i toaletten.

Det använda plåstret skall vikas på mitten, med de adhesiva ytorna mot varandra, och kastas på ett säkert sätt utom räckhåll för barn (t.ex. i en soptunna).

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/351/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28-juli-2006

Datum för förnyat godkännande: 28-juli-2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR
FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, presenterat i modul 1.8.1 i godkännandet finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden. MAH ska fortsätta att halvårsvis inge PSUR:er om inte annat meddelas av CHMP.

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivet i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) daterad 19-september-2010 som finns i modul 1.8.2. i godkännandet och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (Kartong med 2, 8 eller 24 plåster)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Livensa 300 mikrogram/24 timmar depotplåster
Testosteron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett 28 cm² plåster innehåller 8,4 mg testosteron och frisätter 300 mikrogram per 24 timmar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: Sorbitanoleat, 2-etylhexylakrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidonsampolymer, E110, E180, kopparftalocyanin, blått färgämne, polyeten, silikoniserad polyesterfilm.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 depotplåster
8 depotplåster
24 depotplåster

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Appliceras omedelbart efter uttag ur dospåsen.

Läs bipacksedeln före användning.

Transdermal användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/351/001-003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION PUNKTSKRIFT**

Livensa

Förslut genom att stoppa in fliken här.

Uppgifter som skall anges på flikens insida
--

Plåsterbyten:

Plåstret ska bytas två gånger i veckan. Välj och kryssa för två dagar. Byt plåstret endast på dessa dagar.

- ☐ söndag + onsdag
- ☐ måndag + torsdag
- ☐ tisdag + fredag
- ☐ onsdag + lördag
- ☐ torsdag + söndag
- ☐ fredag + måndag
- ☐ lördag + tisdag

Fortsätt att använda plåstren så länge som din läkare ordinerar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**DOSPÅSE****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Livensa 300 mikrogram/24 timmar depotplåster

Testosteron

Transdermal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 depotplåster

Ett 28 cm² plåster innehåller 8,4 mg testosteron och frisätter 300 mikrogram per 24 timmar.

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Livensa 300 mikrogram/24 timmar depotplåster Testosteron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Livensa är och vad det används för
2. Innan du använder Livensa
3. Hur du använder Livensa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Livensa ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LIVENSA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Livensa är ett depotplåster som hela tiden frisätter små mängder testosteron som tas upp genom huden till blodomloppet. Testosteronet i Livensa är samma hormon som det som produceras naturligt hos män och kvinnor.

Efter det att äggstockarna har tagits bort sjunker testosteronhalterna till hälften av nivåerna jämfört med nivåerna före operationen. Minskat testosteron har kopplats till nedsatt sexuell lust, minskade sexuella tankar och minskad sexuell upphetsning. Alla eller något av dessa problem kan orsaka personliga bekymmer eller relationsproblem. Den medicinska termen för detta tillstånd är Hypoactive Sexual Desire Disorder, som förkortas HSDD.

Livensa används för att behandla HSDD.

Livensa är avsett för kvinnor upp till 60 års ålder som

- har nedsatt sexuell lust, vilket orsakar dem bekymmer eller oro, och
- har fått båda äggstockarna borttagna, och
- har fått livmodern borttagen (hysterektomi), och
- får östrogenbehandling.

Det kan ta längre tid än en månad innan du märker någon förbättring. Om du inte har upplevt någon positiv effekt av Livensa inom 3-6 månader, ska du informera din läkare, som kommer att föreslå att behandlingen avbryts.

2. INNAN DU ANVÄNDER LIVENSA

Använd inte Livensa

- om du är allergisk (överkänslig) mot testosteron eller mot något av övriga innehållsämnen i Livensa (se avsnittet "Övriga upplysningar" i slutet av denna bipacksedel).
- om du vet att du tidigare har haft, nu har eller tror att du kan ha bröstcancer eller någon annan form av cancer som enligt din läkare har orsakats eller stimulerats av det kvinnliga könshormonet östrogen, dvs en "östrogenberoende" cancerform.
- om du har andra tillstånd som gör att din läkare bedömer att det är olämpligt att du använder östrogen och/eller testosteron.

Var särskilt försiktig med Livensa

- om du tidigare har haft hjärt-, lever- eller njursjukdom. Ödem kan vara en allvarlig komplikation av höga doser testosteron, men förväntas inte i samband med den låga dos testosteron som avges av Livensa-plåstret.
- om du har cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer), ska du vara medveten om att det finns få uppgifter om testosterons effekter på livmoderslemhinnan (endometrium).
- om du har diabetes, eftersom testosteron kan sänka din blodsockerhalt.
- om du tidigare har haft kraftig akne i vuxen ålder, kropps- eller ansiktshår, håravfall, förstorad klitoris eller djupare röst eller heshet.

Om något av ovanstående gäller dig, ska du berätta det för din läkare innan du börjar använda Livensa. Din läkare kommer att ge dig råd om vad du ska göra.

Effekten av Livensa minskar om din östrogenbehandling är av en viss typ ('konjugerat ekvin östrogen'). Därför måste du diskutera typen av östrogen du får med din läkare, som kan ge dig råd om vilken typ av östrogen som är lämplig att använda tillsammans med Livensa. Om du avbryter östrogenbehandlingen, måste du också sluta att använda Livensa. Kom ihåg att östrogener ska användas under kortast möjliga tid.

Använd Livensa endast så länge som du upplever en positiv effekt av behandlingen. Det finns inga uppgifter om hur säkert det är att använda Livensa längre tid än 12 månader.

Det finns begränsade uppgifter om användning hos kvinnor som är äldre än 60 år. Livensa är avsett för kvinnor upp till 60 år som har fått både äggstockarna och livmodern borttagna.

Det är inte känt om Livensa ökar risken för bröstcancer och endometriecancer. Din läkare kommer att kontrollera dig noga med avseende på bröstcancer och endometriecancer.

Barn och ungdomar

Livensa är inte avsett att användas av barn och ungdomar.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala om för läkare om du tar blodförtunnande läkemedel (antikoagulantia).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Livensa är endast avsett för kvinnor som har gått in i klimakteriet efter att ha fått äggstockarna och livmodern borttagna. Använd inte Livensa om du är eller misstänker att du är eller kan bli gravid, eftersom det kan skada fostret.

Använd inte Livensa vid amning eftersom det kan skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

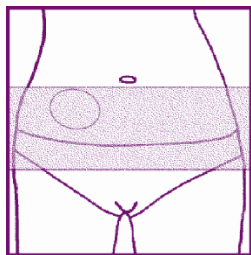
Du kan köra bil och använda maskiner medan du använder Livensa.

3. HUR DU ANVÄNDER LIVENSA

Använd alltid Livensa enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på anvisningarna eller om du vill ha mer information. Den vanliga dosen är ett plåster två gånger i veckan (var 3:e till var 4:e dag), se nedan "Hur och när du ska byta plåster". Den aktiva substansen frisätts hela tiden från plåstret under 3 till 4 dagar (motsvarande 300 mikrogram per dygn) och tas upp genom huden.

Var ska plåstret sättas?

- Plåstret ska sättas på nedre delen av **magen**, nedanför midjan. Sätt **inte** plåstret på bröstet eller skinkorna.



Kontrollera att huden där plåstret ska sitta

- ✓ är ren och torr (utan lotion, fuktkräm och puder),
 - ✓ är så slät som möjligt (inga kraftiga rynkor eller hudveck),
 - ✓ inte är sårig eller irriterad (utan utslag eller andra hudbesvär),
 - ✓ inte riskerar att utsättas för alltför stor friktion mot kläderna,
 - ✓ helst är utan hår.
- För att minska risken för hudirritation ska du vid plåsterbyte fästa det nya plåstret på ett **annat ställe på magens** hud än det där det gamla plåstret satt.
 - Du ska bara använda **ett** plåster i taget.
 - Om du även använder östrogenplåster, får Livensa-plåstret och östrogenplåstret inte överlappa varandra.
 - När du har tagit bort ett plåster måste det gå minst en vecka innan du placerar ett nytt plåster på samma ställe.

Så här sätter du fast plåstret

Steg 1 Öppna dospåsen. Använd inte sax eftersom det finns risk att du klipper i plåstret. Ta ut plåstret och sätt fast det genast när du har tagit ut det ur dospåsen.



Steg 2 Håll i plåstret och ta bort den ena halvan av skyddsfilmen på plåstrets klibbiga sida. Undvik att nudda den klibbiga sidan med fingrarna.



Steg 3 Placera plåstrets klibbiga sida mot det hudområde som du har valt. Pressa plåstret stadigt på plats i ca 10 sekunder.



Step 4 Vik tillbaka plåstret och dra försiktigt bort den andra halvan av skyddsfilm. Pressa hela plåstret mot huden med handflatan i ca 10 sekunder. Känn efter med fingrarna att plåstrets kanter har fäst ordentligt vid huden. Om någon bit av plåstret inte fastnar, trycker du fast den biten.



Hur och när du ska byta plåster

Du ska byta plåster var 3:e respektive var 4:e dag. Detta innebär att du kommer att använda **två plåster i veckan**, ett som ska sitta på i 3 dagar och ett som ska sitta på i 4 dagar. Bestäm dig för vilka två dagar du ska byta plåster, och byt alltid plåster på de två dagarna.

Exempel: Om du beslutar dig för att börja behandlingen en måndag, ska du sedan alltid byta plåster på torsdagar och måndagar.

- ☐ söndag + onsdag
- ☒ måndag + torsdag
- ☐ tisdag + fredag
- ☐ onsdag + lördag
- ☐ torsdag + söndag
- ☐ fredag + måndag
- ☐ lördag + tisdag

Markera på ytterkartongen vilka dagar du ska byta plåster så att du säkert kommer ihåg rätt dagar.

- Den dag du ska byta plåster ska du ta bort det gamla plåstret och omedelbart sätta fast det nya plåstret på **ett annat ställe på magens** hud. Fortsätt behandlingen så länge som din läkare ordinerar det.
- Använt plåster ska vikas ihop med den klabbiga sidan inåt och kasseras på ett säkert sätt så att barn inte kommer åt plåstret (t.ex. i en sopbehållare). Medicinen ska inte kastas i avloppet (spola inte ned det i toaletten). Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Kan jag duscha, bada och träna?

Ja, du kan duscha, bada, simma och träna som vanligt medan du använder plåstret. Plåstret är gjort så att det ska sitta kvar under sådana aktiviteter. Du ska emellertid inte gnugga det område där plåstret sitter för hårt.

Kan jag sola?

Ja, men plåstret måste alltid vara övertäckt.

Vad händer om plåstret börjar lossna, om kanterna rullar upp sig eller om jag tappar plåstret?

Om ett plåster börjar lossna, kanske du kan få det att fästa igenom genom att pressa fast det hårt. Om du inte kan få plåstret att fastna ordentligt, ska du ta bort det och sätta fast ett nytt plåster. Fortsätt

sedan med ditt vanliga schema för plåsterbyte, även om det innebär att du får kasta ett plåster innan du har använt det i 3 eller 4 dagar.

Om du använt för många plåster

Om du har använt fler än 1 plåster samtidigt

Ta bort **alla plåster** som sitter fast på huden och fråga läkare eller apotekspersonal hur du ska fortsätta behandlingen med Livensa. När plåstret tas bort försvinner testosteronet snabbt ur kroppen och risken för överdosering med Livensa är därför liten så länge som plåstret används enligt anvisningarna.

Om du har glömt att använda ett plåster

Om du glömmet att byta plåster

Byt plåster så fort du kommer ihåg det och fortsatt sedan med ditt vanliga schema för plåsterbyte, även om det innebär att du får kasta ett plåster innan du har använt det i 3 eller 4 dagar. Om du håller fast vid samma schema hela tiden blir det lättare för dig att komma ihåg vilka dagar du ska byta plåster.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Livensa orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tala **omedelbart** om för din läkare

- om du drabbas av håravfall (en vanlig biverkning som kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer), förstoring av klitoris (en mindre vanlig biverkning som kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer), ökad hårväxt på hakan eller överläppen (en mycket vanlig biverkning som kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer), djupare röst eller heshet (en vanlig biverkning), även om dessa biverkningar är lindriga. De går vanligen tillbaka om behandlingen med Livensa avbryts.

Du ska själv vara uppmärksam på ökad akne (en vanlig biverkning), ökad hårväxt i ansiktet, håravfall, om du får djupare röst eller förstoring av klitoris, som allihop kan vara tecken på biverkningar av testosteron, som är den aktiva substansen i Livensa.

- om du märker någon hudreaktion där plåstret sitter (en mycket vanlig biverkning), t.ex. rodnad, ödem eller blåsbildning. Vid allvarliga reaktioner där plåstret sitter ska behandlingen avbrytas.

Övriga vanliga biverkningar

De flesta av dem är lindriga och går tillbaka.

- migrän
- insomni/sömnsvårigheter
- bröstsmärta
- viktuppgång
- magont

Övriga mindre vanliga biverkningar

De flesta av dem är lindriga och går tillbaka.

- sinusit (bihåleinflammation)
- onormal koagulationsfaktor
- överkänslighet (allergiska reaktioner)
- ökad aptit
- agitation
- ångest
- uppnärksamhetsstörningar
- dysgeusi (förändrad smakupplevelse)
- nedsatt balans
- hyperestesi (onormalt ökad känslighet för stimuli av känselsinnena)
- oral parestesi (stickningar eller domningar i munnen)

- transient ischemisk attack (ministroke)
- diplopi (dubbelseende)
- ögonrodnad
- palpitationer (hjärtklappning)
- nästäppa
- trångghetskänsla i halsen
- diarré
- muntorrhet
- illamående
- eksem
- ökad svettning
- rosacea (ansiktsrodnad)
- artrit
- bröstcysta
- förstorad klitoris
- genital pruritus (genital klåda)
- vaginal sveda
- anasarca (utbredd svullnad i huden)
- asteni (energi- och kraftlöshet)
- tryckkänsla över bröstet
- obehag i bröstet
- onormalt fibrinogen i blodet (onormal blodkoagulation)
- ökad hjärtfrekvens
- förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blodet, onormala leverfunktionsvärden, förhöjda triglycerider i blodet (alltsammans är mått på leverfunktionen).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

5. HUR LIVENSA SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
- Medicinen ska inte kastas i avloppet (spola inte ned det i toaletten) eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är testosteron. Varje plåster innehåller 8,4 mg testosteron och frisätter 300 mikrogram testosteron på 24 timmar.

Övriga innehållsämnen är: Sorbitanoleat, 2-etylhexylakrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidonsampolymer.

Ytterskikt

Genomskinligt polyetenytterskikt med påtryck av tryckfärg innehållande para-orange FCF (E110), litolrubin BK (E180) och kopparftalocyanin, blått färgämne.

Skyddsfilm

Silikoniserad polyesterfilm.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Livensa är ett tunt, genomskinligt, ovalt plåster med T001 stämplat på utsidan.

Varje plåster är förpackat i en försluten dospåse.
Följande förpackningsstorlekar finns: 2, 8 och 24 plåster. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

SKÅL TILL YTTERLIGARE FÖRNYELSE

Skäl till ytterligare förnyelse

Baserat på de data som har blivit tillgängliga sedan beviljandet av det första godkännandet för försäljning anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Livensa fortfarande är positivt, men anser att dess säkerhetsprofil bör övervakas noga av följande skäl:

Användningen utanför godkänd indikation är en säkerhetsrisk. Det är ett bekymmer för CHMP att data från studien THIN (The Health Improvement Database) tyder på att ungefär 70 % av användarna befinner sig utanför indikationen.

CHMP beslutade att MAH ska fortsätta att halvårsvis inlämna PSUR.

Baserat på Livensas säkerhetsprofil, som kräver att PSUR inlämnas halvårsvis, beslutade därför CHMP att MAH ska lämna in en ansökan om ytterligare förnyelse om 5 år.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning