

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

21 comprimés pelliculés blancs (comprimés renfermant des substances actives)

Substances actives : éthinylestradiol, diénogest

1 comprimé pelliculé contient :

Éthinylestradiol 0,03 mg

Diénogest 2,0 mg

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (60,90 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

7 comprimés pelliculés verts (comprimés placebo)

Les comprimés ne renferment aucune substance active.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (55,50 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés renfermant des substances actives (comprimés actifs) : comprimés pelliculés blancs et ronds. Le diamètre est d'environ 5,0 mm.

Comprimés placebo : comprimés pelliculés verts et ronds. Le diamètre est d'environ 5,0 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Contraception orale.

- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Posologie et mode d'administration

Un comprimé de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** par jour pendant 28 jours d'affilée.

Les comprimés doivent être pris tous les jours environ à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide.

Le premier comprimé à prendre est celui qui correspond au jour de la semaine quand on commence le traitement, tel qu'il est inscrit sur la plaquette (par exemple « Lu » pour lundi).

Les comprimés suivants se prennent en suivant l'ordre des flèches, jusqu'à la fin de la plaquette.

Toute nouvelle plaquette doit être entamée après la prise du dernier comprimé à la fin de la plaquette précédente. Les règles commencent en général 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo verts (dernière rangée) et peuvent ne pas être terminées au moment de prendre le premier comprimé de la plaquette suivante.

4.2.2 Début de la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**

- Aucune contraception hormonale le mois précédent :
Le premier jour du cycle (premier jour des menstruations) marquera le début du traitement. Si le médicament est pris correctement, la contraception est efficace dès le premier jour.
Si le traitement débute entre les jours 2 et 5 du cycle, une méthode contraceptive non hormonale (de type barrière) doit être utilisée en supplément pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.
- Relais d'une autre contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné, anneau vaginal, dispositif transdermique) :
Selon le type de contraceptif oral combiné précédent, la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doit débiter le lendemain de l'intervalle habituel sans pilule suivant la prise du dernier comprimé actif ou le lendemain de la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif oral combiné. Si un dispositif transdermique ou un anneau vaginal était utilisé auparavant, la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doit débiter le lendemain de l'intervalle habituel sans anneau ou sans patch.
- Relais d'une contraception progestative (mini-pilule, implant, injection) ou d'un dispositif intra-utérin :
Dans le cas de la prise antérieure d'une mini-pilule, le relais peut intervenir n'importe quel jour ; le relais d'un implant ou d'un dispositif intra-utérin doit se faire le jour de son retrait ; et le relais de l'injection doit avoir lieu au moment où l'injection suivante était prévue. Dans tous les cas, une méthode contraceptive non hormonale (de type barrière) est nécessaire pendant les 7 premiers jours de prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.
- Après un avortement ou une fausse couche durant le premier trimestre, la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peut débiter immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de prendre de mesures contraceptives supplémentaires.
- Après un accouchement ou un avortement durant le deuxième trimestre (pour l'utilisation pendant la période d'allaitement, voir rubrique 4.6).

Le risque d'événements thromboemboliques étant augmenté durant la période qui suit immédiatement l'accouchement, la prise de contraceptifs oraux ne doit pas débiter avant 21 à 28 jours après un accouchement pour les mères qui n'allaitent pas ou après un avortement durant le deuxième trimestre. Une méthode contraceptive non hormonale (de type barrière) doit être utilisée en supplément pendant les 7 premiers jours de traitement. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une grossesse ou d'attendre les premières menstruations spontanées avant de débiter la prise du médicament.

4.2.3 Durée d'utilisation

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg peut s'utiliser aussi longtemps qu'une méthode contraceptive hormonale est souhaitée, à condition qu'il n'y ait pas de risque pour la santé (pour les examens de contrôle réguliers, voir rubrique 4.4.6).

Une amélioration visible de l'acné nécessite habituellement au moins trois mois de traitement, des cas d'amélioration supplémentaire ayant été rapportés après six mois de traitement. Une évaluation doit être

effectuée 3 à 6 mois après la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers, afin d'examiner la nécessité de poursuivre le traitement.

4.2.4 Procédure à suivre en cas d'oubli de doses

L'efficacité contraceptive de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peut être diminuée s'il n'est pas pris régulièrement.

Si la patiente a oublié un comprimé, mais qu'elle le prend **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, l'efficacité contraceptive reste entière. Tous les comprimés suivants doivent ensuite être pris au moment habituel.

Si le comprimé est pris **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, l'efficacité contraceptive ne peut plus être garantie. Plus le jour de l'oubli est proche de la prise des comprimés placebo verts, plus le risque de grossesse est élevé.

Si l'hémorragie de privation habituelle ne se produit pas après l'oubli d'une dose, il convient d'exclure une grossesse avant d'entamer une nouvelle plaquette.

Les deux règles suivantes s'appliquent en cas d'oubli d'un comprimé :

1. La prise des comprimés actifs ne doit pas être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise régulière des comprimés actifs pendant au moins 7 jours est nécessaire pour une inhibition efficace de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Si des comprimés sont oubliés, la procédure à suivre est la suivante :

Le dernier comprimé oublié doit être pris le plus rapidement possible, même si cela signifie que 2 comprimés seront pris le même jour. Ensuite, les comprimés suivants doivent être pris au moment habituel. En outre, une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant les 7 jours qui suivent.

Si le comprimé n'est oublié qu'une seule fois durant la deuxième semaine, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

Si plus d'un comprimé est oublié, une méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée en supplément jusqu'à la survenue de l'hémorragie de privation suivante.

1. Si moins de 7 jours séparent le comprimé oublié du dernier comprimé de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Au lieu de prendre le comprimé placebo vert, il y a lieu de prendre un comprimé actif de la plaquette suivante. Il n'y aura probablement pas d'hémorragie de privation jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Mais il peut y avoir des hémorragies intercurrentes ou des épisodes de spotting.
2. De manière alternative, la prise des comprimés restants de la plaquette en cours peut être interrompue et la prise des comprimés placebo verts, avancée. Les comprimés de la plaquette suivante peuvent ensuite être repris après la prise des comprimés placebo verts pendant 7 jours, y compris les jours d'oubli.

4.2.5 Procédure à suivre en cas de vomissements ou de diarrhée

Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 4 heures suivant la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**, il se peut que les substances actives ne soient pas complètement absorbées et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. On appliquera en outre les mêmes instructions que pour l'oubli d'un seul comprimé (voir aussi rubrique 4.2.4). Si le schéma habituel doit être maintenu, on prélèvera des comprimés d'une autre plaquette. Si les problèmes gastro-intestinaux sont persistants ou récurrents, une méthode contraceptive non hormonale sera utilisée en supplément et le médecin devra en être informé.

4.2.6 Report de l'hémorragie de privation

Pour retarder l'hémorragie de privation, l'utilisatrice prendra les comprimés de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** de la plaquette suivante directement, sans prendre les comprimés placebo verts. L'hémorragie de privation peut être reportée autant que souhaité, mais au maximum jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Des hémorragies intercurrentes ou des épisodes de spotting peuvent se produire pendant cette période. Après l'intervalle habituel suivant de 7 jours sans comprimé actif, la prise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peut se poursuivre comme d'habitude.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par exemple thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]),
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S,
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4),
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (par exemple infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (par exemple angine de poitrine),
 - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (par exemple accident ischémique transitoire [AIT]),
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique),
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux,
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
 - Tabagisme (voir rubrique 4.4),
 - Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère,
 - Présence ou antécédents d'affection hépatique, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (y compris syndrome de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor),
 - Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques,
 - Tumeurs malignes connues ou suspectées au niveau des organes génitaux (par exemple, seins ou endomètre),
 - Hémorragie vaginale non diagnostiquée,
 - Aménorrhée non diagnostiquée,
 - Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
 - **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** est contre-indiqué en administration concomitante avec les des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doit être discutée entre le médecin et la patiente.

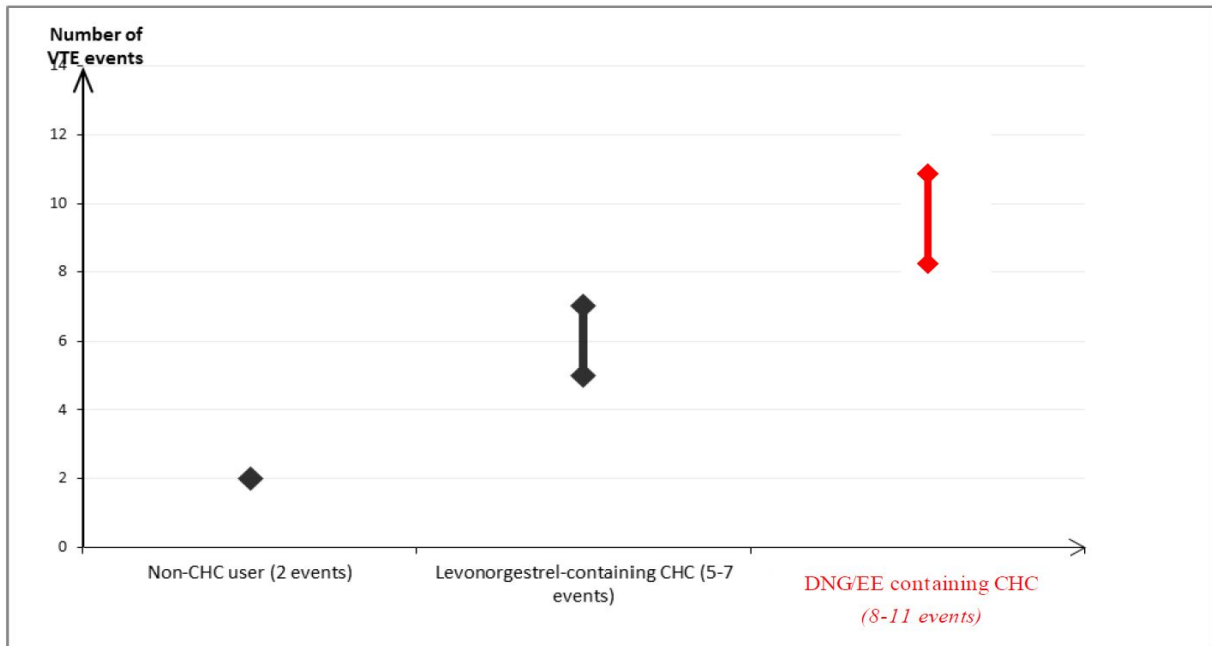
En cas de suspicion ou de confirmation de TEV ou de TEA, l'utilisation des CHC doit être interrompue. Si un traitement anticoagulant est instauré, une autre méthode de contraception appropriée doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

- Troubles circulatoires
- **Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)**
- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible.** D'autres produits tels que **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peuvent avoir jusqu'à 1,6 fois ce niveau de risque. **La décision d'utiliser tout autre CHC que celui avec le risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé avec Serisima Continu 2 mg/0,03 mg, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
- Les études épidémiologiques concernant les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime¹ que sur 10 000 femmes qui utilisent une faible dose de CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6 développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime² que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du diénogest et de l'éthinylestradiol entre 8 et 11 femmes développeront une TEV sur une période d'un an.

Le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2% des cas.

Nombre d'événements de TEV par 10 000 femmes sur une période d'un an



¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

² Les données d'une méta-analyse estiment que le risque de TEV chez les utilisatrices de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** est légèrement supérieur à celui des utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel (ratio de risque de 1,57 avec un risque allant de 1,07 à 2,30).

- Extrêmement rare, la thrombose a été signalée chez les utilisatrices des CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple hépatique, mésentérique, les veines et les artères rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.

Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.
Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Serisima Continu 2 mg/0,03 mg n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c'est à dire avant 50	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « **Fertilité, grossesse et allaitement** », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe,
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche,
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration,
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie,
- douleur thoracique aiguë,
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers,

Certains de ces symptômes (par exemple, essoufflement, toux) ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (par exemple, infections respiratoires).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement - dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteurs de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c'est à dire avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps,
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination,
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre,
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux,
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue,
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Le caractère temporaire des symptômes suggère un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum,
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac,
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation,
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses,
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, d'intolérance au galactose, de déficit en lactase, de déficit en sucrase-isomaltase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

4.4.1 Motifs justifiant l'arrêt immédiat de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** (en plus des contre-indications mentionnées à la rubrique 4.3)

- Diagnostic ou suspicion de grossesse,
- Premiers signes d'inflammation veineuse ou signes d'une éventuelle thrombose (y compris thrombose rétinienne), d'une embolie ou d'un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.3),
- Tension artérielle constamment supérieure à 140/90 mmHg. La reprise du contraceptif oral combiné peut être envisagée dès que les valeurs tensionnelles sont normalisées sous traitement antihypertenseur,
- Opération programmée (au moins 4 semaines à l'avance) et/ou immobilisation prolongée (par exemple après un accident). Le traitement ne doit pas être repris moins de 2 semaines après la remobilisation complète,
- Survenue d'un premier épisode de migraine ou aggravation des migraines,
- Survenue de céphalées selon une fréquence, une durée ou une intensité inhabituelles ou apparition brutale de symptômes neurologiques focaux (ce qui peut être le premier signe d'un AVC),
- Douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, hypertrophie du foie ou signes d'une hémorragie intra-abdominale (possibles indications d'une tumeur hépatique, voir rubrique 4.4.3),
- Jaunisse, hépatite, prurit généralisé, cholestase et anomalie des valeurs de la fonction hépatique. Si la fonction hépatique est limitée, les hormones stéroïdiennes sont moins métabolisées,
- Diabète sucré aigu,
- Porphyrisme d'apparition nouvelle ou récurrente.

4.4.2 Troubles/facteurs de risque nécessitant une attention médicale particulière

- Maladies cardiaques et rénales, étant donné que la substance active éthinylestradiol peut induire une rétention liquidienne,
- Phlébite superficielle, forte tendance aux varices, problèmes d'hémorragies intercurrentes périphériques, étant donné qu'elles peuvent être associées à la survenue d'une thrombose,
- élévation de la tension artérielle (au-delà de 140/90 mmHg).
- Troubles du métabolisme lipidique. Chez les utilisatrices qui souffrent de troubles du métabolisme lipidique, le composant oestrogénique contenu dans **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** (à savoir l'éthinylestradiol) peut induire des élévations marquées des concentrations plasmatiques de triglycérides et, par conséquent, une pancréatite et d'autres complications (voir aussi rubrique 4.3).

- Drépanocytose,
- Antécédents de maladies hépatiques,
- Maladies de la vésicule biliaire,
- Migraine,
- Dépression. Il convient d'établir si la dépression est liée à l'utilisation de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**. Si nécessaire, d'autres méthodes contraceptives, non hormonales, seront utilisées,
- Tolérance réduite au glucose/diabète sucré. Les contraceptifs oraux combinés étant susceptibles d'affecter l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose, la dose nécessaire d'insuline ou d'autres antidiabétiques peut éventuellement changer,
- Tabagisme (voir rubrique 4.3),
- Epilepsie. Si les crises épileptiques deviennent plus fréquentes sous **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** le recours à d'autres méthodes contraceptives sera envisagé,
- Chorée de Sydenham,
- Infections inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse),
- Syndrome hémolytique et urémique,
- Fibromyome utérin,
- Otosclérose,
- Immobilisation prolongée (voir aussi rubrique 4.4.1),
- Obésité,
- Lupus érythémateux disséminé,
- Femmes de plus de 40 ans.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

4.4.3 Tumeurs

Seins

Une méta-analyse des données issues de 54 études épidémiologiques a observé un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de diagnostic de cancer mammaire chez les femmes qui utilisent actuellement un contraceptif oral combiné. Le risque attribuable à ce facteur disparaît au fil des 10 années qui suivent l'arrêt du contraceptif oral combiné.

Le cancer mammaire étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de diagnostics de cancer mammaire chez les femmes qui utilisent actuellement ou ont récemment utilisé un contraceptif oral combiné est faible par rapport au risque global de cancer mammaire.

Col de l'utérus

Certaines études épidémiologiques révèlent que l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux chez des femmes infectées par le papillomavirus humain (HPV) constitue un facteur de risque pour le développement d'un cancer cervical. À ce jour, on ne sait toutefois pas clairement dans quelle mesure ce résultat est influencé par d'autres facteurs (par exemple différences en termes de nombre de partenaires sexuels ou utilisation de méthodes contraceptives mécaniques) (voir aussi rubrique 4.4.6).

Foie

De rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ont été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales pouvant engager le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel lorsqu'une utilisatrice de contraceptif oral combiné présente des douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen, une hypertrophie du foie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

Les études ont montré un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire lors de l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux combinés ; ce type de tumeur est néanmoins extrêmement rare.

4.4.4 Autres affections

Hypertension

Une hypertension a été signalée lors de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés, en particulier chez les femmes âgées et lors d'utilisation prolongée. Les études ont montré que la fréquence de l'hypertension augmente avec la teneur en progestatif. Les femmes qui ont des antécédents de maladies liées à l'hypertension ou certaines affections rénales doivent être encouragées à utiliser d'autres méthodes contraceptives (voir rubriques 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Chloasma

Un chloasma peut parfois se produire, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidarum (masque de grossesse). Les utilisatrices prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou au rayonnement ultraviolet lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux combinés.

Oedème angioneurotique héréditaire

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'un angioœdème héréditaire ou acquis.

Saignements irréguliers

Des hémorragies intercurrentes et des épisodes de spotting ont été observés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, en particulier pendant les premiers mois de traitement. Dès lors, l'évaluation de ces hémorragies intermédiaires ne se justifie qu'au bout d'une période de traitement de trois mois environ. Le type et la dose de progestatif peuvent être significatifs. Si les saignements irréguliers persistent ou s'ils réapparaissent après plusieurs cycles réguliers, il conviendra d'envisager des causes non hormonales et, comme pour tout autre saignement vaginal inhabituel, de prendre les mesures diagnostiques adéquates afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Si ces deux possibilités sont exclues, la patiente peut continuer à prendre **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** ou passer à un autre contraceptif hormonal. Les saignements intermenstruels peuvent indiquer une diminution de l'efficacité contraceptive (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Certaines utilisatrices peuvent ne pas avoir d'hémorragie de privation au cours de la période de prise des comprimés placebos verts. Si **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** n'a pas été pris conformément aux instructions décrites à la rubrique 4.2.1 avant la première absence d'hémorragie de privation ou si l'hémorragie de privation ne survient pas pendant deux cycles consécutifs, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre le traitement.

Après l'arrêt de la contraception hormonale, le cycle menstruel peut prendre un certain temps à se normaliser.

4.4.5 Efficacité réduite

L'efficacité contraceptive de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peut être compromise :

- si l'utilisatrice oublie de prendre la pilule (voir rubrique 4.2.4).
- si l'utilisatrice est prise de vomissements ou de diarrhée (voir rubrique 4.2.5),
- si l'utilisatrice prend certains autres médicaments en concomitance (voir rubrique 4.5).

En cas d'utilisation concomitante de contraceptifs oraux combinés et de millepertuis (*Hypericum perforatum*), il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire (voir rubrique 4.5).

4.4.6 Examen médical/consultation

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications

(voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

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

Remarque : Toute information relative à la prescription des médicaments concomitants doit être consultée pour identifier les interactions potentielles.

Interactions avec d'autres médicaments et Serisima Continu 2 mg/0,03 mg

Des interactions peuvent se produire avec des inducteurs enzymatiques, substances qui augmentent l'activité de systèmes enzymatiques, dont les enzymes microsomaux, pouvant entraîner une augmentation de l'élimination des hormones sexuelles et conduire à la survenue de saignements et/ou à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée après quelques semaines de traitement. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut persister pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traitées par des inducteurs enzymatiques doivent utiliser de manière transitoire une méthode barrière de contraception ou un moyen de contraception additionnel à la prise du CHC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après son arrêt.

Si le traitement médicamenteux se poursuit après la fin de la prise des comprimés actifs, la prise de comprimés actifs sur la plaquette suivante est à commencer immédiatement sans prise des comprimés placebo.

Traitement à long terme

Chez les femmes ayant un traitement à long terme avec des substances actives inducteurs enzymatiques, un autre moyen de contraception non hormonal est recommandé.

Substances augmentant l'élimination des CHC (diminution de l'efficacité des CHC par les inducteurs enzymatiques) par ex.

- Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et médicaments utilisés pour le traitement de l'infection à VIH, ritonavir, névirapine et l'efavirenz, et peut-être aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant un remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Médicaments qui augmentent la motricité gastro-intestinale, par exemple, le métoclopramide, peuvent diminuer la concentration plasmatique de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

Substances ayant des effets variables sur l'élimination des CHC

En cas de co-administration avec les CHC, l'association avec les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ainsi que certaines associations avec des inhibiteurs de la protéase du VHC peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogènes ou progestatifs. L'effet de ces changements peuvent avoir un impact clinique non négligeable dans certains cas.

Par conséquent, les informations concernant la prescription de médicaments concomitants utilisés pour le traitement des infections à VIH et à VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et les recommandations à suivre. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes sous traitement par les inhibiteurs de la protéase du VIH et du VHC et par les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques des stéroïdes sexuels contenus dans Serisima Continu 2 mg/0,03 mg

- Substances actives inhibant la sulfatation de l'éthinylestradiol dans la paroi du tractus gastro-intestinal, par exemple l'acide ascorbique ou le paracétamol.
- Atorvastatine (augmentation de 20% de l'ASC de l'éthinylestradiol).
- Substances actives inhibant les enzymes microsomaux hépatiques, comme les antimycosiques imidazolés (par exemple, le fluconazole), l'indinavir et la troléandomycine.

Les stéroïdes sexuels contenus dans Serisima Continu 2 mg/0,03 mg peuvent affecter le métabolisme d'autres substances actives

- en inhibant les enzymes microsomaux hépatiques entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de substances actives telles que le diazépam (et quelques autres benzodiazépines), la ciclosporine, la théophylline et les glucocorticoïdes.
- en induisant la glucuroconjugaison hépatique, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques, du clofibrate, paracétamol, morphine, lorazépam (ainsi que quelques autres benzodiazépines), lamotrigine, par exemple.

Des études in vitro ont montré que le diéno-gest à des concentrations significatives n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P- 450, de sorte qu'aucun effets secondaires des médicaments n'est observé.

Le besoin en insuline ou agents hypoglycémisants oraux peuvent être modifiés en raison de l'influence de la tolérance au glucose.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** doivent changer de méthode de contraception (par exemple, contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Effets indésirables dans les tests biologiques

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut influencer les résultats de certains tests biologiques, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), par exemple la transcortine, et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. La nature et le degré de cette influence dépendent en partie de la posologie des hormones administrées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement. Si une grossesse survient pendant le traitement, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Les études épidémiologiques ne révèlent pas de risque majoré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes qui utilisaient une contraception orale avant la grossesse. La majorité des études épidémiologiques récentes ne révèlent pas davantage d'effet tératogène dans le cas d'une prise accidentelle au début de la grossesse. Ces études n'ont pas été réalisées avec **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

Les données disponibles sur l'utilisation de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** pendant la grossesse sont trop limitées pour tirer des conclusions en termes d'effets négatifs de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** sur la grossesse ou la santé du fœtus ou du nouveau-né. À ce jour, on ne dispose pas d'autres données épidémiologiques pertinentes.

Les études effectuées chez l'animal ont révélé des effets indésirables durant la gestation et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Ces résultats expérimentaux obtenus sur les animaux ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet hormonal indésirable dans le chef des substances actives. Cependant, les expériences générales relatives à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés pendant la grossesse n'ont pas révélé de signes d'effets indésirables chez l'humain.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg ne doit pas être utilisé pendant la période d'allaitement, étant donné que la production de lait peut être réduite et que de faibles quantités des substances actives peuvent passer dans le lait maternel. Si possible, une contraception non hormonale sera utilisée jusqu'au sevrage complet de l'enfant.

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

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Pour les effets indésirables graves chez l'utilisatrice, voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC, ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Les fréquences des effets indésirables liés à l'utilisation de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** pour la contraception orale et pour le traitement de l'acné modérée dans les études cliniques (n = 4 942) sont résumées au tableau suivant.

La fréquence des effets indésirables éventuels énumérés ci-dessous est définie comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Voir le tableau

Classe de systèmes d'organes (MedDRA v.12.0)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Vaginite/vulvo-vaginite, candidose vaginale ou signes d'infection vulvo-vaginale aux levures	Salpingo-oophorite, infections urinaires, cystite, mastite, cervicite, infections fongiques appelées candidoses, herpes labial, grippe, bronchite, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, infections virales	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Leiomyome uterin, lipome mammaire	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	
Affections du Système immunitaire			Hypersensibilité	Exacerbation des symptômes de l'œdème de Quincke héréditaire et acquis
Affections endocriniennes			Virilisme	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	Anorexie	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Dépression, troubles psychiques, insomnie, troubles du sommeil, réactions agressives	Sautes d'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraines, étourdissement	Accident vasculaire cérébral ischémique et troubles cérébrovasculaires, dystonie	
Affections oculaires			Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, détérioration de la vue	Intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Brusque perte auditive, acouphènes, vertiges, hypoacousie	

Affections cardiaques			Troubles cardiovasculaires, tachycardie ¹	
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension	Thrombophlébite, Thrombo-embolie veineuse (TEV), Thrombo-embolie artérielle(TEA), embolie pulmonaire, hypertension diastolique, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, varices, troubles veineux, douleurs veineuses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, hyperventilation	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales ² , nausées, vomissements,	Gastrite, entérite, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, alopecie, rash ³ , prurit ⁴	Dermatite allergique, dermatite atopique/eczéma, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, décoloration de la peau, hyperpigmentation, séborrhée, hirsutisme, lésions cutanées, réactions cutanées, peau d'orange, naevus cutané	Urticaire, Érythème noueux, Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Mal au dos, plaintes musculo-squelettiques, myalgie, douleurs dans les extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein	Sensibilité mammaire ⁵	Menstruations irrégulières ⁶ , métrorrhagie ⁷ , augmentation du volume mammaire ⁸ , œdème mammaire, dysménorrhée, pertes vaginales, kyste ovarien, douleur pelvienne	Dysplasie du col, kyste de l' <i>adnexa uteri</i> , kyste mammaire, maladie mammaire fibrocystique, douleur de l' <i>adnexa uteri</i> , dyspareunie, galactorrhée, perturbations des règles	Sécrétions mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue ⁹	Douleurs thoraciques, œdème périphérique, symptômes grippaux, inflammation, pyrexie, irritabilité	Rétention d'eau

Investigations		Changement de poids ¹⁰	Hypertriglycémie, hypercholestérolémie	
Affections congénitales, familiales et génétiques			Manifestation des tissus mammaire asymptomatique hors du sein (accessory breast)	

- 1 Y compris accélération de la fréquence cardiaque
2 Y compris douleurs dans la partie supérieure et inférieure de l'abdomen, inconfort abdominal, ballonnement
3 Y compris éruption maculaire
4 Y compris prurit généralisé
5 Y compris symptômes mammaires et tension mammaire
6 Y compris ménorragie, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée
7 Consistant en hémorragies vaginales et métrorragies
8 Y compris œdème mammaire/œdème
9 Y compris asthénie et malaise
10 Y compris prise, perte et fluctuations de poids

Les termes MedDRA (version 12.0) les plus adaptés sont utilisés pour chacun des effets indésirables à décrire. Les synonymes ou troubles apparentés ne sont pas énumérés, mais doivent être pris en compte. Les effets indésirables graves suivants ont été signalés chez des utilisatrices de CHC (voir rubrique 4.4) :

- Thrombo-embolies veineuses,
- Thrombo-embolies artérielles,
- Événements cérébrovasculaires,
- Hypertension,
- Hypertriglycémie,
- Altération de la tolérance au glucose ou de la charge en glucose, influant sur l'insulinorésistance périphérique,
- Tumeurs hépatiques (bénignes et malignes),
- Dysfonctionnement hépatique,
- Chloasma,
- Première apparition ou aggravation d'affections, sans rapport établi avec l'utilisation des CHC, à savoir : jaunisse et/ou prurit induit par une cholestase ; formation de calculs biliaires; porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome émolitique et urémique, chorée de Sydenham, herpes gestations, perte d'acuité auditive due à une otosclérose, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, cancer cervical.

Le diagnostic de cancer mammaire est plus fréquent chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le cancer mammaire étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre de cas supplémentaires par rapport au risque global est faible. Aucun lien causal avec l'utilisation des CHC n'est connu. Pour tout complément d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Métrorragies et/ou échec contraceptif peuvent résulter d'interactions avec d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage de contraceptifs oraux combinés chez l'adulte et chez l'enfant peuvent inclure, nausées, vomissements, tension mammaire, étourdissements, douleurs gastriques, somnolence/fatigue ; les femmes et les jeunes filles peuvent présenter des saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en association fixe, Diénogest et éthinylestradiol

Code ATC G03AA16

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg est un anti-androgène efficace pour la contraception orale, composé de l'œstrogène éthinylestradiol et du progestatif diénogest.

L'efficacité contraceptive de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** repose sur l'interaction combinée de différents facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions vaginales.

L'effet anti-androgène de l'association d'éthinylestradiol et de diénogest repose, entre autres, sur la réduction de la concentration sérique d'androgènes. Une étude multicentrique réalisée avec la combinaison éthinylestradiol/diénogest a montré une amélioration significative des symptômes de l'acné légère à modérée, ainsi qu'un effet favorable sur la séborrhée.

Éthinylestradiol

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène synthétique oral. À l'instar de l'œstradiol naturel, l'éthinylestradiol a un effet prolifératif sur l'épithélium des organes génitaux féminins. Il stimule la production de mucus cervical, réduisant sa viscosité et augmentant sa fibrosité. L'éthinylestradiol stimule la croissance des canaux lactifères et inhibe la lactation. L'éthinylestradiol stimule la rétention de liquide extracellulaire. L'éthinylestradiol affecte les paramètres du métabolisme des lipides et des glucides, de l'hémostase, du système rénine-angiotensine-aldostérone et des protéines de liaison sérique.

Diénogest

Le diénogest est un dérivé de la 19-nortestostérone dont l'affinité *in vitro* pour le récepteur de la progestérone est 10 à 30 fois plus faible que les autres progestatifs synthétiques. Les données *in vivo* chez l'animal ont révélé un puissant effet progestatif et un effet anti-androgène. *In vivo*, le diénogest n'a pas d'effet androgène, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significatif.

Lorsque le diénogest est administré seul, la dose nécessaire pour inhiber l'ovulation est définie à 1 mg/jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Éthinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et entièrement après administration orale. Les concentrations sériques maximales, de l'ordre de 67 pg/ml, sont atteintes environ 1,5 à 4 heures après la prise d'un

comprimé de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

Pendant l'absorption et le métabolisme hépatique de premier passage, l'éthinylestradiol est largement métabolisé, la biodisponibilité orale moyenne étant de l'ordre de 44%.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement (à environ 98%), mais non spécifiquement à l'albumine sérique et induit une hausse des concentrations sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume de distribution absolu de l'éthinylestradiol se situe entre 2,8 et 8,6 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est éliminé par conjugaison présystémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, un processus au cours duquel se forment différents métabolites hydroxylés et méthylés détectables dans le sérum en tant que métabolites libres ou en tant que sulfo- et glucuroconjugés. L'éthinylestradiol est soumis à un cycle entérohépatique.

Élimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, caractérisées par des demi-vies d'environ 1 heure et 10 - 20 heures.

L'éthinylestradiol n'est pas éliminé sous forme inchangée. Les métabolites sont excrétés dans l'urine et la bile selon un rapport de 4:6.

DiénoGEST

Absorption

Le diénoGEST est absorbé rapidement et quasi complètement après administration orale. Les concentrations sériques maximales, de 51 ng/ml, sont atteintes environ 2,5 heures après la prise unique d'un comprimé de **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**. Une biodisponibilité absolue d'environ 96% a été détectée en association avec l'éthinylestradiol.

Distribution

Le diénoGEST se lie à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG ni à la transcortine (CBG). Quelque 10 % du taux sérique total de la substance se retrouve sous forme de stéroïde libre. 90% ne se lie pas spécifiquement à l'albumine. Le volume de distribution apparent du diénoGEST varie entre 37 et 45 litres.

Biotransformation

Le diénoGEST est principalement métabolisé par hydroxylation et par conjugaison en métabolites largement inactifs sur le plan endocrinologique. Ces métabolites sont rapidement éliminés du plasma, si bien qu'à part le diénoGEST sous forme inchangée, aucun métabolite essentiel n'a été retrouvé dans le plasma humain. La clairance totale (Cl/F) après une dose unique est de 3,6 l/h.

Élimination

Les concentrations sériques du diénoGEST diminuent selon une demi-vie d'environ 9 heures. Seules des quantités négligeables de diénoGEST sont excrétées par voie rénale sous forme inchangée. Après administration orale de 0,1 mg de diénoGEST par kg de poids corporel, le rapport entre excrétion rénale et excrétion fécale est de 3:2. Quelque 86% de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majorité (à savoir 42 %) étant excrétée dans les urines durant les premières 24 heures.

État d'équilibre

La pharmacocinétique du diénoGEST n'est pas influencée par les taux de SHBG. Dans le cas d'une prise quotidienne, les taux sériques de la substance sont multipliés par 1,5 et atteignent l'état d'équilibre après 4 jours d'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de toxicité de l'*éthinyloestradiol* est bien connu.

Au vu de la différence marquée entre les espèces, les résultats des études effectuées avec les œstrogènes chez l'animal n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour l'humain.

Chez les animaux de laboratoire, l'éthinyloestradiol produisait déjà un effet embryolétal à des doses relativement faibles ; les investigateurs ont observé des malformations au niveau du système urogénital et une féminisation des fœtus mâles.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le *diénogest* ont mis en évidence les effets progestatifs typiques, tels qu'une augmentation des pertes pré- et post-implantation, un allongement de la gestation et une augmentation de la mortalité néonatale parmi les petits. Après administration de doses élevées de diénogest en fin de grossesse et pendant l'allaitement, la fertilité des petits était altérée.

Les données précliniques de toxicité issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, à l'exception de ceux déjà présentés dans les autres rubriques de ce RCP et s'appliquant généralement à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés renfermant des substances actives (comprimés blancs)

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Povidone K-30

Pelliculage

Hypromellose 2910
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)

Comprimés pelliculés placebo (comprimés verts)

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Povidone K-30
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose 2910
Triacétine
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E171)
FD & C Blue 2 Aluminium Lake
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver la plaquette dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium.
Présentations : 1x28, 3x28, 6x28 et 13x28 comprimés pelliculés.
Les plaquettes peuvent être accompagnées d'un étui.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché

BE484986
LU : 2016060220
National number:
0819443 (1x21+7)
0819457 (3x21+7)
0819461 (6x21+7)
0829101 (13x21+7)

9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

Date de première autorisation : 12/2015
Date de dernier renouvellement : 21/10/2018

10. Date de la révision du texte

12/2024
Approbation : 03/2025