

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

21 witte filmomhulde tabletten (tabletten met actieve bestanddelen):
actieve bestanddelen: ethinylestradiol, diënogest.

1 filmomhulde tablet bevat:

Ethinylestradiol	0,03 mg
Diënogest	2,0 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (60,90 mg).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

7 groene filmomhulde tabletten (placebo tabletten)
De tabletten bevatten geen actief bestanddeel.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (55,50 mg).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Tabletten met actieve bestanddelen: Witte, ronde filmomhulde tabletten. Diameter is ongeveer 5,0 mm.
Placebotabletten: Groene, ronde filmomhulde tabletten. Diameter is ongeveer 5,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Orale anticonceptie.
- Behandeling van matige acne, indien lokale therapie of orale antibioticabehandeling heeft gefaald, bij vrouwen die geen bezwaar hebben een oraal anticonceptivum te gebruiken.

Bij de beslissing om **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE met **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

4.2.1 Dosering en wijze van toediening

Eén tablet **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** per dag 28 dagen na elkaar.

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof.

De eerste tablet die moet worden ingenomen, is de tablet die overeenstemt met de dag van de week waarop de medicatie wordt gestart, zoals vermeld op de blisterverpakking (bijv. "MAA" staat voor maandag). De overige tabletten worden ingenomen in de richting van de pijl tot de blisterverpakking is uitgenomen. Elke nieuwe blisterverpakking wordt gestart na de laatste tablet van de vorige strip. Dervingsbloedingen beginnen gewoonlijk op dag 2-3 na de het beginnen van de inname van groene tabletten (laatste rij) en er kan nog bloedverlies zijn als de eerste filmomhulde tablet van de volgende blisterverpakking wordt ingenomen.

4.2.2 De inname van Serisima Continu 2 mg/0,03 mg starten

Geen eerder gebruik van hormonale contraceptie tijdens de afgelopen maand:

De eerste tablet wordt ingenomen op de eerste dag van de cyclus (eerste dag van de menstruatie). Bij correcte inname begint de contraceptie op de eerste dag van toediening.

Als de inname na 2 tot 5 dagen begint, moet tijdens de eerste 7 dagen van inname van de tabletten tevens een niet-hormonale methode van contraceptie (barrièremethode) worden gebruikt.

Overschakeling van een andere combinatie van verbindingen voor hormonale contraceptie (gecombineerd oraal anticonceptivum, vaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik):

Afhankelijk van het type van het vorige gecombineerd oraal anticonceptivum moet de inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** starten hetzij op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval, na het gebruik van de laatste werkzame tablet, hetzij op de dag na inname van de laatste placebotablet van het vorige voltooid gecombineerd oraal anticonceptivum. Als voordien een pleister voor transdermaal gebruik of een vaginale ring werd gebruikt, moet de inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** starten op de dag na het gebruikelijke ring- of pleistervrije interval.

Overschakeling van een methode met alleen progestagenen (minipil, implantaat, injecteerbare vorm) of van een spiraaltje (IUD):

Als de patiënte daarvoor een minipil inname, kan de overschakeling op elk ogenblik gebeuren; de overschakeling van een implantaat of een spiraaltje moet gebeuren op de dag van verwijdering; en in geval van een injecteerbare verbinding op het ogenblik dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven. Tijdens de eerste 7 dagen van inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** moet in elk geval een niet-hormonale beschermingsmethode (barrièremethode) worden gebruikt.

Na een abortus of miskraam in het eerste trimester kan de inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** onmiddellijk worden gestart. In dat geval zijn geen aanvullende contraceptieve maatregelen nodig.

Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester (voor gebruik tijdens de periode van borstvoeding, zie rubriek 4.6).

Aangezien het risico op trombo-embolische complicaties stijgt in de periode meteen na de bevalling, mag de inname van orale anticonceptiva pas 21 tot 28 dagen na de bevalling worden gestart bij moeders die geen borstvoeding geven, of na een abortus in het tweede trimester. Tijdens de eerste 7 dagen van inname moet tevens een niet-hormonale contraceptieve methode (barrièremethode) worden gebruikt. Als er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet worden gewacht tot de eerste spontane menstruatie voor de inname van de medicatie wordt gestart.

4.2.3 Duur van gebruik

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg kan worden gebruikt zolang een hormonale methode van contraceptie gewenst wordt, en als er geen gezondheidsrisico's zijn (voor regelmatige controleonderzoeken, zie rubriek 4.4.6). Een duidelijke verbetering van de acne treedt meestal pas op na drie maanden behandeling, en verdere verbetering is gemeld na zes maanden behandeling. De behandeling dient 3 tot 6 maanden na het starten, en daarna periodiek, te worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is.

4.2.4 Beleid in geval van gemiste doses

Het contraceptieve effect van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** kan verminderen als het niet regelmatig wordt ingenomen.

Als er één tablet wordt gemist, maar als die wordt ingenomen **binnen 12 uur** na het tijdstip waarop ze normaal had moeten worden ingenomen, wordt het contraceptieve effect niet beïnvloed. Alle volgende tabletten moeten opnieuw op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Als de tablet **meer dan 12 uur** na het gebruikelijke tijdstip wordt ingenomen, kan het contraceptieve effect niet langer worden gegarandeerd. De waarschijnlijkheid van zwangerschap stijgt naarmate de vergeten tablet dichter bij het placebointerval (groene tabletten) valt.

Als de gebruikelijke dervingsbloeding achterwege blijft na de vergeten dosis, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe blisterverpakking wordt gestart.

De volgende twee regels zijn van toepassing als een tablet wordt gemist:

1. De inname van de werkzame tabletten mag niet langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. Een regelmatige inname van de werkzame tabletten gedurende minstens 7 dagen is nodig om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas effectief te onderdrukken.

In geval van gemiste tabletten is het beleid als volgt:

De laatste gemiste tablet moet zo snel mogelijk worden ingenomen, ook al betekent dat inname van 2 tabletten op één dag. De verdere tabletten worden dan op het gebruikelijke tijdstip ingenomen. Tevens moet tijdens de volgende 7 dagen een niet-hormonale contraceptieve methode worden gebruikt.

Als er slechts één tablet werd gemist in de tweede week, is een aanvullende contraceptieve methode niet noodzakelijk.

Als er meer dan één tablet werd overgeslagen, moet tevens een niet-hormonale contraceptieve methode worden gebruikt tot de volgende dervingsbloeding.

1. Als er minder dan 7 dagen zijn tussen de gemiste tablet en de laatste tablet van de lopende blisterverpakking, moet de volgende blisterverpakking onmiddellijk worden gestart. In plaats van de groene placebo tabletten te nemen, start met de werkzame tabletten van de volgende blister. Waarschijnlijk zal de gebruikelijke dervingsbloeding pas optreden na uitnemen van die tweede blisterverpakking. Maar er kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden.
2. Alternatief kan de inname van de verdere tabletten van de huidige blisterverpakking worden onderbroken en kan het placebointerval (groene tabletten) worden vervroegd. Na het innemen van de groene placebotabletten gedurende 7 dagen met inbegrip van de dagen van de gemiste tabletten gaat de patiënte verder met de tabletten van de volgende blisterverpakking.

4.2.5 Beleid in geval van braken of diarree

In geval van braken of ernstige diarree binnen 4 uur na inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** zou het kunnen dat de werkzame stoffen niet volledig geabsorbeerd zijn, en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden gebruikt. Dezelfde instructies als bij overslaan van één tablet zijn van toepassing (zie ook rubriek 4.2.4). Als het gebruikelijke innameschema moet worden gehandhaafd, moeten aanvullende tabletten van een andere blisterverpakking worden ingenomen. In geval van persisterende of recidiverende maag-darmproblemen, moeten tevens niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt en moet de arts worden ingelicht.

4.2.6 Uitstellen van de dervingsbloeding

Om de dervingsbloeding uit te stellen, moet de gebruikster meteen verder gaan met de tabletten van de volgende blisterverpakking van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** zonder de groene placebotabletten in te nemen. De dervingsbloeding kan worden uitgesteld zolang men wil, maar enkel tot de tweede blisterverpakking is uitgenomen. Daarvoor kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden. Na de volgende gebruikelijke periode van inname van 7 groene placebotabletten kan de inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** worden voortgezet zoals gebruikelijk.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE):
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]),
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie,
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4),
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE):
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris),
 - Cerebrovasculaire ziekte – huidig beroerte, eerder doorgemaakt beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA),
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans),
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen,
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie
- roken (zie rubriek 4.4),
- bestaan of geschiedenis van pancreatitis indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie,
- bestaan of geschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (ook Dubin-Johnson- en Rotorsyndroom),
- bestaan of geschiedenis van levertumoren,
- (vermoeden van) maligne aandoening van de genitale organen (bijv. in de borsten of het endometrium),
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding,
- Niet-gediagnosticeerde amenorroe,
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** moet worden gestaakt.

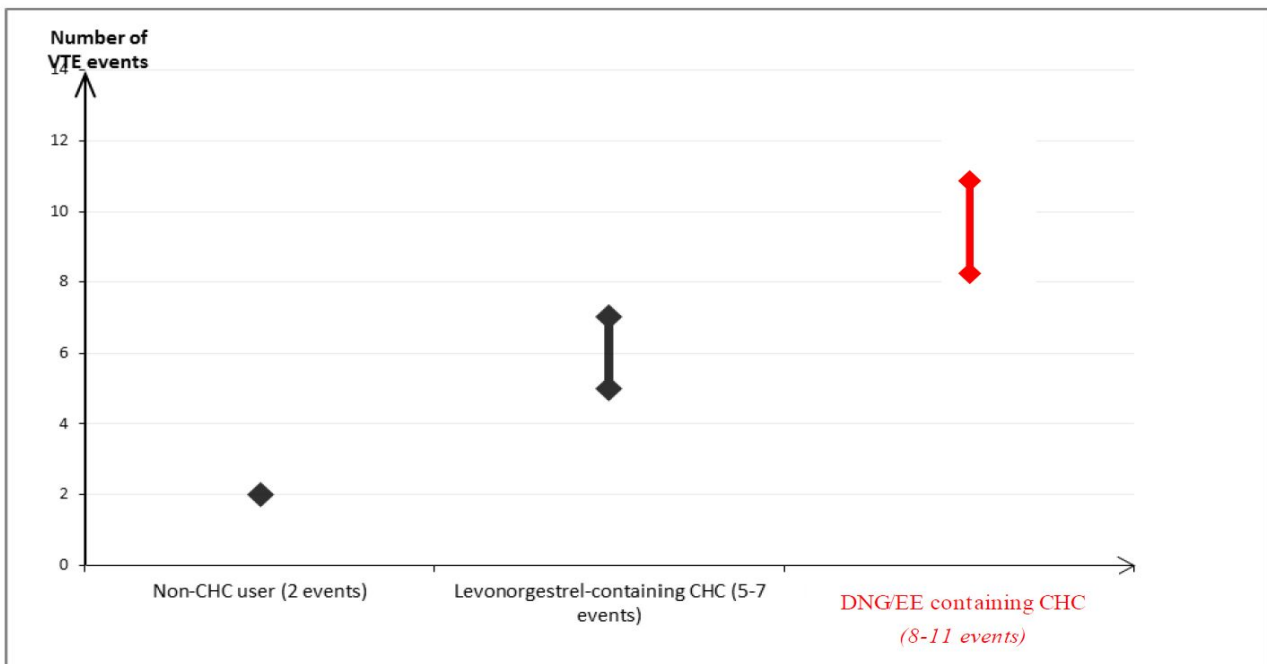
In geval van vermoedelijke of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva worden gestaakt. In het geval dat met een antistollingstherapie wordt begonnen, dient adequate alternatieve anticonceptie te worden gestart vanwege de teratogeniciteit van de therapie met antistollingsmiddelen (coumarines).

- Bloedsomloopstoornissen
- **Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)**
- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Serisima Continu 2 mg/0,03 mg, kunnen tot 1,6 keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Serisima Continu 2 mg/0,03 mg, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van een jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van een jaar VTE ontwikkelen.
- Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een laag gedoseerd gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken, over een periode van een jaar een VTE ontwikkelen.
- Naar schatting² zullen ongeveer tussen de 8 en 11 van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met diënogest en ethinylestradiol gebruiken over een periode van een jaar een VTE ontwikkelen.

Het aantal VTE's per jaar is kleiner dan het verwachte aantal tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



¹ Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6.

² Gegevens uit een meta-analyse die schatten dat het VTE risico bij Serisima Continu gebruiksters licht hoger is dan het risico bij gebruiksters van een oraal gecombineerd anticonceptivum dat levonorgestrel bevat (risicoratio van 1,57 met het risico variërend van 1,07 tot 2,30).

- Zeer zeldzame gevallen van trombose zijn gemeld bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva in andere bloedvaten, bijvoorbeeld lever-, mesenteriale, renale of retinale aders en slagaders.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.

Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of bekken, neurochirurgie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken voor de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	Antitrombose behandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Serisima Continu 2 mg/0,03 mg niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld voor het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been,
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling,
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoe (bloedspuwing),
- scherpe pijn op de borst,
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid,
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA (transiënte ischemische aanval), beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** is gecontra-indiceerd als een vrouw een ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan een risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld voor het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan een zijde van het lichaam,
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie,
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen,
- plotselinge moeite met zien in een of beide ogen,
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak,
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen,
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag,
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken,
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid,
- extreme zwakte, angst of kortademigheid,
- snelle of onregelmatige hartslag.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie, sucrose-isomaltasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** niet innemen.

4.4.1 Redenen voor onmiddellijke stopzetting van de inname van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** (naast de contra-indicaties die worden beschreven in 4.3)

- (Vermoeden van) zwangerschap,
- Eerste tekenen van veneuze ontsteking of tekenen van een mogelijke trombose (met inbegrip van retinale trombose), embolie of myocardinfarct (zie rubriek 4.3),
- Constant verhoogde bloeddruk tot meer dan 140/90 mmHg. De inname van gecombineerde orale anticonceptiva mag worden hervat zodra de bloeddrukwaarden genormaliseerd zijn met een bloeddrukverlagende behandeling,
- Een geplande operatie (minstens 4 weken op voorhand) en/of een lange immobilisatie (bijv. na een ongeval). De inname mag niet vroeger dan 2 weken na volledige remobilisatie worden hervat,
- Eerste optreden of verergering van migraine,
- Als de hoofdpijn ongewoon vaak optreedt, ongewoon lang duurt of ongewoon hevig is of als er plotseling focale neurologische symptomen verschijnen (mogelijk eerste teken van een beroerte),
- Hevige bovenbuikpijn, vergroting van de lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding (wijst mogelijk op een levertumor, zie rubriek 4.4.3.),
- Optreden van geelzucht, hepatitis, veralgemeende pruritus, cholestase en abnormale leverfunctiewaarden. In geval van verminderde leverfunctie worden steroïdhormonen minder gemetaboliseerd.
- Acute diabetes mellitus,
- Nieuwe porfyrie of recidief van porfyrie.

4.4.2 Aandoeningen/risicofactoren waarbij speciale medische aandacht vereist is

- Hart- en nierziekten omdat de werkzame stof ethinylestradiol vochtretentie kan veroorzaken,
- Oppervlakkige flebitis, zeer sterke tendens tot varices, perifere bloedingen aangezien die geassocieerd kunnen zijn met het optreden van trombose,
- Bloeddrukstijging (boven 140/90 mmHg),
- Problemen met het vetmetabolisme. Bij gebruiksters met stoornissen van het vetmetabolisme kan ethinylestradiol, het oestrogeen in **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**, een sterke stijging van de plasmatriglyceriden en als gevolg daarvan pancreatitis en andere complicaties veroorzaken (zie ook rubriek 4.3),
- Sikkelcelanemie,
- Geschiedenis van leverziekte,
- Galblaasziekte,
- Migraine,
- Depressie. Men moet nagaan of de depressie gerelateerd is aan het gebruik van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**. Zo nodig, moeten andere, niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt.
- Verminderde glucosetolerantie/diabetes mellitus. Aangezien gecombineerde orale anticonceptiva invloed kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zou de vereiste dosering van insuline en andere antidiabetica kunnen veranderen,
- Roken (zie rubriek 4.3),
- Epilepsie. Als de epilepsieaanvallen toenemen met **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**, moet het gebruik van andere contraceptieve methoden worden overwogen,
- Chorea van Sydenham,
- Chronische inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa),
- Hemolytisch uremisch syndroom,

- Baarmoederfibromyoom,
- Otosclerose,
- Lange immobilisatie (zie ook rubriek 4.4.1),
- Obesitas,
- Systemische lupus erythematosus,
- Vrouwen ouder dan 40 jaar.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

4.4.3. Tumoren

Borsten

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies rapporteerde dat het relatieve risico op het stellen van een diagnose van borstkanker licht verhoogd is (RR = 1,24) bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva innemen. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Doordat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die momenteel gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken of recentelijk hebben gebruikt, klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker.

Cervix

Sommige epidemiologische studies wijzen erop dat langdurig gebruik van hormonale anticonceptiva bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humane papillomavirus (HPV), een risicofactor is voor ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Het is echter nog niet duidelijk in hoeverre dat toe te schrijven is aan andere factoren (bijv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van mechanische contraceptieve methoden) (zie ook rubriek 4.4.6).

Lever

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Als een vrouw die gecombineerde orale anticonceptiva inneemt, hevige bovenbuikpijn, een vergroting van de lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding vertoont, moet bij de differentiële diagnose worden gedacht aan een levertumor.

Studies wijzen op een hoger risico op ontwikkeling van een levercelcarcinoom bij langdurig gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva; die tumor is echter uiterst zeldzaam.

4.4.4. Andere aandoeningen

Hypertensie

Hypertensie is gerapporteerd bij gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, vooral bij oudere vrouwen en bij langdurig gebruik. Studies hebben uitgewezen dat de frequentie van hypertensie stijgt met het progestageengehalte. Vrouwen met een medische geschiedenis van aan hypertensie gerelateerde ziekten of bepaalde nierziekten moeten de raad krijgen om andere contraceptieve methoden te gebruiken (zie rubrieken 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Chloasma

Een chloasma treedt soms op, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een tendens tot chloasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette stralen mijden terwijl ze gecombineerde orale anticonceptiva innemen.

Hereditair angio-oedeem

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Onregelmatige bloedingen

Doorbraakbloedingen en spotting zijn waargenomen bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling. Om die reden heeft een evaluatie van die tussentijdse bloedingen pas zin na een behandelingsperiode van ongeveer drie maanden. Het type en de dosis van het progestageen kunnen belangrijk zijn. In geval van persisterende of recidiverende onregelmatige bloedingen of als er bloedingen optreden na vroegere regelmatige cycli, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en zoals bij om het even welke ongewone vaginale bloeding moeten toereikende diagnostische maatregelen worden genomen om kanker en zwangerschap uit te sluiten. Als beide zijn uitgesloten, mag **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** verder worden ingenomen of kan worden overgeschakeld op een ander hormonaal anticonceptivum. Bloedingen tussen de menstruaties kunnen wijzen op een geringere contraceptieve werkzaamheid (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Sommige gebruiksters vertonen geen dervingsbloeding tijdens de periode van inname van groene placebo tabletten. Als **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** voor de eerste gemiste dervingsbloeding niet werd ingenomen conform rubriek 4.2.1 of als er tweemaal na elkaar geen dervingsbloeding optreedt, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor verdere inname.

Na stopzetting van hormonale anticonceptiva kan het soms even duren voor de cyclus weer normaal wordt.

4.4.5 Verminderde efficiëntie

De contraceptieve werkzaamheid van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** kan in het gedrang komen

- als de vrouw de pil vergeet in te nemen (zie rubriek 4.2.4),
- bij braken of diarree (zie rubriek 4.2.5),
- bij concomitante inname van bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Als gecombineerde orale anticonceptiva en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) concomitant worden gebruikt, wordt een aanvullende, niet-hormonale contraceptieve methode aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.4.6 Medisch onderzoek/controle

Voordat met **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen HIV-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven medicatie moet eerst worden geraadpleegd om eventuele interacties te identificeren.

Invloed van andere geneesmiddelen op **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en dit kan op zijn beurt leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie.

Beleid:

Enzyminductie kan reeds waargenomen worden na enkele dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen gezien binnen een paar weken. Na het stoppen van de medicatie, kan de enzyminductie nog een 4 tal weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen die met enzym inducerende geneesmiddelen behandeld worden, moeten tijdelijk een barrièrevoorbehoedmiddel of een ander anticonceptiemiddel naast het combinatie oraal anticonceptivum gebruiken. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele tijd van de gelijktijdige medicamenteuze behandeling en nog 28 dagen na het stoppen van die behandeling.

Als de concomitante behandeling langer duurt dan de laatste tablet van het combinatie oraal anticonceptivum in de blisterverpakking, moet onmiddellijk een nieuwe blisterverpakking worden aangevat zonder de placebotabletten te nemen (deze worden weggeworpen).

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met enzyminducerende werkzame stoffen wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva verhogen (verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva door enzyminductie) vb:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, en HIV-medicatie, ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, bijvoorbeeld metoclopramide, kunnen de serumconcentratie van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** verminderen.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva

Bij gelijktijdige toediening van vele combinaties van HIV-proteaseremmers en niet-nucleoside-reverse-transcriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers, kan de plasmaconcentratie van oestrogenen en progestagenen verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de Samenvatting van de Productkenmerken van gelijktijdig gebruikte HIV/HCV-medicatie geraadpleegd worden om mogelijke interacties en alle gerelateerde aanbevelingen te kennen. In geval van twijfel moet een additionele barrièremethode gebruikt worden door vrouwen die therapie met een proteaseremmer of een niet-nucleoside-reverse-transcriptaseremmer krijgen.

De volgende werkzame stoffen kunnen de serumconcentratie van de geslachtssteroiden in **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** verhogen

- Werkzame stoffen die de sulfatering van ethinylestradiol in de wand van het maagdkanaal remmen, bijv. ascorbinezuur en paracetamol,
- Atorvastatine (stijging van de AUC van ethinyloestradiol met 20%),
- Werkzame stoffen die de enzymen van de levermicrosomen remmen, zoals imidazolantimycotica (bijv. fluconazol), indinavir en troleandomycine.

De geslachtssteroiden in **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** kunnen invloed hebben op de metabolisatie van andere werkzame stoffen

- Door remming van enzymen in levermicrosomen, wat resulteert in verhoogde serumconcentraties van werkzame stoffen zoals diazepam (en bepaalde andere benzodiazepines), ciclosporine, theofylline en glucocorticoïden.
- Door inductie van de conjugatie met glucuronzuur in de lever, wat resulteert in lagere serumconcentraties bijv. van clofibraat, paracetamol, morfine, lorazepam (en van sommige andere benzodiazepines) en lamotrigine.

In vitro studies hebben aangetoond dat diënogest in relevante concentraties de cytochroom P450-enzymen niet remt zodat er van die kant geen medicamenteuze bijwerkingen te verwachten zijn.

De behoefte aan insuline of orale antidiabetica kan veranderen als gevolg van het effect op de glucosetolerantie.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten gebruiksters van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Serisima Continu 2 mg/0,03 mg kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Bijwerkingen op laboratoriumtests

Het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva kan invloed uitoefenen op bepaalde laboratoriumtests waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentratie van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïd bindend globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De aard en de mate daarvan hangen gedeeltelijk af van de dosering van de toegediende hormonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt.

Een zwangerschap moet worden uitgesloten voor het gebruik van de medicatie wordt gestart. Als de vrouw tijdens gebruik zwanger wordt, moet de medicatie onmiddellijk worden stopgezet.

Epidemiologische studies wijzen niet op een hoger risico op aangeboren misvormingen bij kinderen van moeders die orale anticonceptiva hadden gebruikt voor de zwangerschap. Volgens de meeste recente epidemiologische studies hebben orale anticonceptiva geen teratogeen effect bij onopzettelijke inname in het begin van de zwangerschap. Dergelijke studies werden niet uitgevoerd met **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

Er zijn te weinig gegevens over het gebruik van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** tijdens de zwangerschap om conclusies te kunnen trekken over eventuele negatieve effecten van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** op de zwangerschap en op de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Er zijn nog geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

In dierstudies werden bijwerkingen tijdens de dracht en de periode van borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Gezien die experimentele resultaten bij dieren kan een ongewenst hormonaal effect van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met combinatiepreparaten voor orale contraceptie tijdens de zwangerschap wijst evenwel niet op nadelige effecten bij de mens.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding omdat de melkproductie zou kunnen verminderen en omdat kleine hoeveelheden van de werkzame stoffen in de moedermelk kunnen worden geëxcreteerd. Zo mogelijk, moeten niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt tot het kind volledig gespeend is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen voor de gebruikster, zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De frequenties van bijwerkingen bij gebruik van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** voor orale contraceptie en voor de behandeling van matige acne in klinische studies (n = 4.942) worden samengevat in de volgende tabel.

De frequentie van de mogelijke, hieronder opgesomde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Zie de tabel

Systeem-/orgaanklasse (MedDRA v.12.0)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis/ vulvovaginitis, vaginale candidiase of tekenen van vulvovaginale gistinfectie	Ontsteking van de eileiders en de eierstokken, urineweginfecties, cystitis, mastitis, cervicitis, schimmelinfectie candidiase genoemd, koortsblaasjes, influenza, bronchitis, sinusitis, bovenste luchtweginfecties, virale infecties	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Baarmoederleiomyoom, lipoom in de borst	
Bloed- en Lymfestelselaandoeningen			Anemie	

Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Exacerbatie van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			Virilisme	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Meer eetlust	Anorexie	
Psychische stoornissen		Depressieve gemoedsstemming	Depressie, mentale aandoeningen, insomnia, slaapstoornissen, agressieve reacties	Stemmingsveranderingen, verminderde libido, verhoogde libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid	Ischemisch beroerte en cerebrovasculaire stoornissen, dystonie	
Oogaandoeningen			Droge ogen, oogirritatie, oscillopsie, verslechtering van het gezichtsvermogen	Intolerantie voor contactlenzen
Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen			Plotseling gehoorverlies, oorsuizen, vertigo, gehoordaling	
Hartaandoeningen			Cardiovasculaire aandoeningen, tachycardie ¹	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie	Tromboflebitis, veneuze tromboembolie (VTE), arteriële tromboembolie (ATE), longembolie, diastolische hypertensie, orthostatische hypotensie, blozen, varices, veneuze stoornissen, pijn in de aders	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma, hyperventilatie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn ² , nausea, braken, diarree	Gastritis, enteritis, dyspepsie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, alopecia, rash ³ , jeuk ⁴	Allergische dermatitis, atopische dermatitis/atopisch eczeem, eczeem, psoriasis, hyperhidrosis, chloasma, verkleuring van de huid, hyperpigmentatie, seborrhee, roos, hirsutisme, huidletsels, huidreacties, sinaasappelhuid, huid naevus	Urticaria, erythema nodosum, erythema multiforme

Skeletspier en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn, muskuloskeletale klachten, myalgie, pijn in de extremiteiten	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten ⁵	Onregelmatige menstruatiebloedingen ⁶ metrorragie ⁷ , vergrote borsten ⁸ , borstoedeem, dysmenorroe, vaginaal verlies, eierstokcysten, pijn ter hoogte van de pelvis	Cervixdysplasie, cysten van de adnexa uteri, pijn aan de adnexa uteri, borstcyste, fibrocystische borstziekte, dyspareunie, galactorree, menstruatiestoornissen	Afscheiding uit de borstklier
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid ⁹	Pijn ter hoogte van de borstkas, perifere oedeem, griepachtige symptomen, ontsteking, koorts, prikkelbaarheid	Vochttretentie
Onderzoeken		Veranderingen in het gewicht ¹⁰	Verhoogd gehalte van triglyceriden in het bloed, hypercholesterolemie	
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen			Versijnen van asymptomatisch accessoir borstweefsel	

¹ Met inbegrip van snellere hartslag

² Met inbegrip van pijn in de boven- en de onderbuik, last in de buik, opgeblazen gevoel

³ Met inbegrip van maculeuze huiduitslag

⁴ Met inbegrip van gegeneraliseerde pruritus

⁵ Met inbegrip van borstsymptomen en gevoelige borsten

⁶ Met inbegrip van menorrhagie, hypomenorrhoe, oligomenorrhoe en amenorrhoe

⁷ Bestaat uit vaginale bloeding en metrorragie

⁸ Met inbegrip van zwelling van de borsten/zwelling

⁹ Met inbegrip van asthenie en malaise

¹⁰ Met inbegrip van gewichtstoename, -daling en -schommelingen

Voor de beschrijving van bijwerkingen werden de best toepasbare MedDRA-termen (versie 12.0) gebruikt. Synoniemen of verwante aandoeningen worden niet opgesomd, maar moeten in overweging worden genomen. De volgende ernstige bijwerkingen werden waargenomen bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruikten en worden besproken in rubriek 4.4:

- veneuze trombo-embolische aandoeningen,
- arteriële trombo-embolische aandoeningen,
- cerebrovasculaire voorvallen,
- hypertensie,
- hypertriglyceridemie,
- verandering van de glucosetolerantie met een invloed op de perifere insulineresistentie,
- levertumoren (goed- en kwaadaardige),
- leverdisfunctie,
- chloasma,
- optreden of verergering van aandoeningen die gerelateerd zouden kunnen zijn aan het gebruik van COC's: geelzucht en/of jeuk door cholestase, vorming van galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, otosclerose met gehoording, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, baarmoederhalskanker.

Er wordt vaker een diagnose van borstkanker gesteld bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het aantal extra gevallen in vergelijking met het totale risico klein. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband bestaat met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3. en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kan voortvloeien uit interacties van andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering van gecombineerde orale anticonceptiva bij volwassenen en kinderen kunnen omvatten: nausea, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, maagpijn, slaperigheid/vermoeidheid; bij vrouwen en meisjes kan een vaginale bloeding optreden. Er zijn geen specifieke antidota. De behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties. Diënogest en ethinylestradiol.

ATC-code: G03AA16

Serisima Continu 2 mg/0,03 mg is een doeltreffende antiandrogene verbinding voor orale contraceptie en bestaat uit het oestrogeen ethinylestradiol en het progestageen diënogest.

De contraceptieve efficiëntie van **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg** is gebaseerd op een gecombineerde interactie van verschillende factoren, waarvan de belangrijkste zijn: remming van de ovulatie en veranderingen van de vaginale secretie.

Het antiandrogene effect van de combinatie van ethinylestradiol en diënogest is onder meer gebaseerd op een daling van de androgeenconcentratie in het serum. In een multicentrische studie met de combinatie ethinylestradiol/diënogest konden een essentiële verbetering van de symptomen bij een lichte tot matige acne en een gunstig effect op de seborroe worden aangetoond.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol is een krachtig, per os actief synthetisch oestrogeen. Net zoals het natuurlijke estradiol stimuleert ethinylestradiol de proliferatie van het epitheel van de vrouwelijke geslachtsorganen. Het stimuleert de productie van cervixslijm, vermindert de viscositeit en verhoogt het fibreuze aspect van het slijm. Ethinylestradiol stimuleert de groei van de melkkanaaltjes en remt de melkproductie. Ethinylestradiol stimuleert de extracellulaire vochtretentie. Ethinylestradiol heeft invloed op parameters van het vet- en koolhydraatmetabolisme, de hemostase, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en bindingsproteïnen in het serum.

Diënogest

Diënogest is een 19-nortestosteronderivaat dat in vitro een 10- tot 30-maal lagere affiniteit heeft voor de progesteronreceptor dan andere synthetische progestagenen. In vivo gegevens bij dieren wezen op een sterk progestageen en een antiandrogeen effect. In vivo heeft diënogest geen significant androgeen, mineralocorticoïd of glucocorticoïd effect.

De ovulatieremmende dosering van diënogest alleen was 1 mg/d.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentraties van ongeveer 67 pg/mL worden bereikt ongeveer 1,5 tot 4 uur na inname van een tablet **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**.

Tijdens de absorptie en het "eerstepassage effect" in de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 44%.

Distributie

Ethinylestradiol bindt zich sterk (ongeveer 98%), maar niet-specifiek aan serumalbumine en verhoogt de serumconcentraties van sex hormone binding globulin (SHBG). Het absolute distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 tot 8,6 L/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt geëlimineerd door presystemische conjugatie in het slijmvlies van de dunne darm en de lever. Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering; daarbij worden verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, die als vrije metabolieten of als glucuronide- en sulfaatconjugaten kunnen worden gedetecteerd in het serum. Ethinylestradiol ondergaat een enterohepatische recirculatie.

Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, die gekenmerkt worden door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm geëxcreteerd. De metabolieten worden in een 4:6-verhouding geëxcreteerd in de urine en de gal.

Diënogest

Absorptie

Diënogest wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentraties van 51 ng/mL worden bereikt ongeveer 2,5 uur na inname van een enkele tablet **Serisima Continu 2 mg/0,03 mg**. In combinatie met ethinylestradiol was de absolute biologische beschikbaarheid van diënogest ongeveer 96%.

Distributie

Diënogest bindt zich aan serumalbumine en niet aan SHBG of corticosteroid-binding-globulin (CBG). Ongeveer 10% van de totale serumconcentratie van het geneesmiddel bestaat uit vrij steroid. 90% is aspecifiek gebonden aan albumine. Het ogenschijnlijke distributievolume van diënogest is 37 tot 45 liter.

Biotransformatie

Diënogest wordt hoofdzakelijk afgebroken door hydroxylering en conjugatie tot metabolieten die endocrinologisch voornamelijk inactief zijn. Die metabolieten worden snel uit het plasma geëlimineerd zodat er geen essentiële metaboliet in humaan plasma wordt gevonden behoudens ongewijzigd diënogest. De totale klaring (Cl/F) na een eenmalige dosis is 3,6 L/uur.

Eliminatie

De serumspiegels van diënogest dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Er worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden diënogest in onveranderde vorm door de nieren geëxcreteerd. Na orale toediening van 0,1 mg diënogest per kg lichaamsgewicht is de verhouding renale/fecale excretie 3:2. Binnen 6 dagen wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis geëlimineerd, waarbij de grootste hoeveelheid (42%) tijdens de eerste 24 uur in de urine wordt geëxcreteerd.

Evenwichtstoestand

De farmacokinetiek van diënogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel. Bij dagelijkse inname stijgen de serumspiegels van diënogest met ongeveer factor 1,5 en na 4 dagen toediening bereiken ze een evenwichtstoestand.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxiciteitsprofiel van *ethinylestradiol* is welbekend.

Gezien de sterke verschillen tussen diersoorten hebben experimentele bevindingen met oestrogenen bij proefdieren maar een beperkte voorspellende waarde voor gebruik bij de mens.

Bij proefdieren had ethinylestradiol al in relatief lage doses een embryoletaal effect; misvormingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen werden waargenomen.

In studies van de reproductietoxiciteit veroorzaakte *diënogest* de typische progestagene effecten zoals meer verlies voor en na inplanting, een langere dracht en een hogere neonatale sterfte van de jongen. Na hoge doses diënogest laat in de dracht en tijdens de periode van borstvoeding werd de vruchtbaarheid van het nageslacht beïnvloed.

Niet-klinische gegevens, afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor mensen met uitzondering van de informatie die al wordt gegeven in andere rubrieken van deze SKP en die over het algemeen van toepassing is op de inname van orale contraceptieve verbindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tabletten met actieve bestanddelen (witte tabletten)

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maiszetmeel
Povidon K-30

Filmomhulling

Hypromellose 2910
Marcrogol 400
Titaandioxide (E171)

Placebo filmomhulde tabletten (groene tabletten)

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat
Maiszetmeel
Povidon K-30
Watervrij colloïdaal silica

Filmomhulling

Hypromellose 2910
Triacetine
Polysorbaat 80
Titaandioxide (E171)
FD & C Blue 2 Aluminium lake
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de blisterverpakking in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking, verpakkingsgrootte: 1x28, 3x28, 6x28 en 13x28 filmomhulde tabletten.
De blisterverpakkingen kunnen worden geleverd met een houder voor blisterverpakkingen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE484986

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

DE/H/3561/001/1A/028

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/2015
Datum van laatste verlenging: 21/10/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022
Goedkeuring: 11/2022