ANSM - Mis à jour le : 30/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de cyprotérone..... 2,000 mg
Éthinylestradiol..... 0,035 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : un comprimé enrobé contient 31,115 mg de lactose monohydraté et 19,371 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé : en traitement initial doit être initié de la façon suivante :
  - 1er cycle : prise quotidienne à la même heure d'un comprimé en commençant le premier jour du cycle pendant 21 jours.
  - Cycles suivants : après une pause thérapeutique de 7 jours, reprendre la plaquette suivante pendant 21 jours.

- MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé : en relais d'un contraceptif estroprogestatif oral, doit être initié de la façon suivante :

  Prendre le 1er comprimé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif du contraceptif estroprogestatif oral, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif estroprogestatif oral.

Durée de traitement

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

L'arrêt du traitement par MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.

En cas de reprise de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, après un arrêt d'au moins un mois, il convient de prendre en compte l'augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux (voir rubrique 4.4).

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet contraceptif n'est plus assuré. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : vomissement ou diarrhées), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé n'est pas indiqué avant la ménarche.

Population gériatrique

MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Les données disponibles ne suggèrent pas de

modification du traitement chez ces patientes.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser ce médicament dans les pathologies et/ou situations décrites ci-dessous :

- Utilisation concomitante d’un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1 et 4.5),
- En association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5),
- En association avec le dasabuvir, l’ombitasvir et le paritaprevir (voir rubrique 4.5),
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple),
- Présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC),
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que :
  - diabète avec symptômes vasculaires,
  - hypertension artérielle sévère,
  - dyslipoprotéinémie sévère.
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu’une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie ou la présence d’anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;
- Atteinte hépatique en cours d’évolution ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins) ;
- Saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- Antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés ;

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé avec des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir ou avec des médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

- méningiome ou antécédents de méningiome.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé est une association estroprogestative, composée d'un progestatif, l'acétate de cyprotérone, et d'un estrogène, l'éthinylestradiol, et est administré pendant 21 jours au cours de chaque cycle menstruel. Sa composition est similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC).

Durée de traitement

Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant (voir rubrique 4.2).

L'arrêt du traitement par MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.

Les données cliniques et épidémiologiques concernant les associations estroprogestatives sont principalement issues des données obtenues avec d'autres associations estroprogestatives orales. C'est pourquoi les mises en gardes présentées ci-dessous s'appliquent également à MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Si l'un(e) des affections/facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant de commencer à utiliser MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX ET ARTERIEL

Avant la prescription, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique veineux et artériel et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.

La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement : céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.

Troubles vasculaires

- L'utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans contraceptif oral d'au

moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être fatals dans 1 à 2 % des cas.

- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel / du gestodène / de la drospirénone.

- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.

- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, par exemple au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment : douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ; perte soudaine de la vision, partielle ou totale ; diplopie ; troubles du langage ou aphasie ; vertiges ; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées ; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps ; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.

- Les accidents thromboemboliques artériels peuvent être d'évolution fatale.

Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants :

- âge ;

- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé ;

- antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;

- immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si l'utilisation de MINERVA 35

microgrammes, comprimé enrobé n'a pas été interrompue à l’avance ;

- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).

Le risque thromboembolique artériel ou d’accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :

- âge ;

- tabagisme (le risque est d’autant plus élevé que le tabagisme est important et l’âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé ;

- dyslipoprotéinémie ;

- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2) ;

- hypertension artérielle;

- migraine ;

- valvulopathie cardiaque ;

- fibrillation auriculaire ;

- antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l’utilisation d’un contraceptif hormonal.

Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, par exemple) et la drépanocytose.

L’augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (pour plus d’informations, voir rubrique 4.6).

L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l’utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé (pouvant être le signe précurseur d’un accident vasculaire cérébral (AVC)) peut constituer un motif d’arrêt immédiat de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l’utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être interrompue. En raison de la tératogénicité de certains traitements anticoagulants par voie orale, une autre méthode de contraception doit être envisagée si nécessaire.

CANCERS GYNECOLOGIQUES

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les associations estroprogestatives orales pourraient être associées à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices d’associations estroprogestatives orales à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant

pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le *papilloma virus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous association estroprogestative orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une association estroprogestative orale.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une association estroprogestative orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette association estroprogestative orale ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en n'ayant jamais utilisé.

AUTRES

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices d'associations estroprogestatives orales.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous associations estroprogestatives orales, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'associations estroprogestatives orales.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous associations estroprogestatives orales ou prenant MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé. Cette augmentation est rarement cliniquement significative.

Toutefois, si les chiffres tensionnels élevés persistent, il convient d'arrêter le traitement par MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé et de prendre en charge l'hypertension artérielle.

S'il est jugé nécessaire de maintenir le traitement par MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, celui-ci pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des associations estroprogestatives orales, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angiœdème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du traitement jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le traitement.

Les associations estroprogestatives orales peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement

chez des diabétiques utilisant une association estroprogestative orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une association estroprogestative orale.

Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous associations estroprogestatives orales.

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.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous associations estroprogestatives orales doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, doit être interrompu par mesure de précaution.

Troubles du cycle :

Des métrorragies et des « spottings » peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement. Si ces saignements persistent ou apparaissent pour la première fois après une utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.

Chez certaines femmes, sous association estroprogestative orale, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si l'association estroprogestative orale a été prise comme décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si l'association estroprogestative orale n'a pas été prise correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le traitement.

Examen clinique :

Un examen médical complet (incluant un examen clinique, le recueil des antécédents médicaux et familiaux) est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement ; celui-ci tiendra compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente. Ils porteront généralement sur : le poids, la tension artérielle, les seins, l'appareil génital, le frottis cervicovaginal, la triglycéridémie et la cholestérolémie, la glycémie.

Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient.

Les femmes doivent de plus être informées que MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé ne protège pas contre l'infection au VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

NB : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle.

- Effets d'autres médicaments sur MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

- Effets des associations estrogène/progestatif sur d'autres médicaments :

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entrainant ainsi une augmentation faible (ex. théophylline) ou modérée (ex. tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Associations contre-indiquées

+ CONTRACEPTIF HORMONAL

Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.3).

+ MILLEPERTUIS

Diminution des concentrations plasmatiques de l'association estroprogestative orale, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet contraceptif dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

+ DASABUVIR ; OMBITASVIR ; PARITAPREVIR

Augmentation de l’hépatotoxicité.

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).

Ainsi, les utilisatrices de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec ces combinaisons de médicaments. MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par ces combinaisons de médicaments.

Associations déconseillées

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine) ; rifabutine ; rifampicine ; dabrafénib ; eslicarbazépine ; étermovir ; lorlatinib ; lumacaftor ; pitolisant ; inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine et efavirenz).

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l’association estroprogestative orale.

+ LAMOTRIGINE

Eviter de mettre en route une association estroprogestative orale pendant la période d’ajustement posologique de la lamotrigine.

Risque de diminution des concentrations et de l’efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ MODAFINIL

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l’arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

+ INHIBITEURS DE PROTEASES BOOSTES PAR RITONAVIR

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

+ TOPIRAMATE

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Pour des doses de topiramate ? 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène.

+ VEMURAFENIB

Risque de diminution des concentrations en estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d’inefficacité.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ APREPITANT

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l’association et un cycle suivant.

Diminution des concentrations de l’estroprogestatif, avec risque de moindre efficacité contraceptive.

+ BOSENTAN

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l’association estroprogestative orale.

+ ELVITEGRAVIR

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif ou stérilet) pendant la durée de l’association, et un cycle suivant l’arrêt de l'elvitégravir..

Diminution de l’efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'elvitégravir.

+ FELBAMATE

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif ou stérilet) pendant la durée de l’association, et un cycle suivant l’arrêt du felbamate.

Risque de diminution de l’efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l’arrêt du traitement par le felbamate, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

+ GRISEOFULVINE

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l’association estroprogestative orale.

+ LAMOTRIGINE

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d’une association estroprogestative orale et après son arrêt.

Risque de diminution des concentrations et de l’efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ RUFINAMIDE

Diminution de l’efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par le rufinamide.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet) pendant la durée de l’association, et un cycle suivant l’arrêt du rufinamide.

Autres formes d’interactions

Examens biologiques

L'utilisation d’associations estroprogestatives orales peut influencer les résultats de certains examens biologiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- Pour l'éthinylestradiol : en clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif, en début de grossesse, des estrogènes administrés seuls ou en association.

- Pour l'acétate de cyprotérone : les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet féminisant dose-dépendant de l'acétate de cyprotérone.

En clinique, le risque est potentiel, en cas de fortes doses administrées pendant la période de différenciation sexuelle (de la 8ème semaine d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée).

Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un suivi d'une centaine de grossesses.

- MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé n’est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de doute sur l'éventualité d'une grossesse, un test sera pratiqué avant le début du traitement.

La découverte d'une grossesse, en cours de traitement, ne justifie pas l'interruption de la grossesse ; néanmoins le traitement par MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé devra être arrêté.

Allaitement

Les substances actives sont excrétées dans le lait maternel.

L’utilisation de MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, est à éviter pendant l’allaitement.

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

Les effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

4.8.1 Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé sont : nausées, douleurs abdominales, prise de poids, céphalées, humeur dépressive, modification de l’humeur, douleurs mammaires, tension mammaire. Ils apparaissent chez au moins 1% des patientes.

Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé (voir rubrique 4.4).

4.8.2 Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé sont répertoriés ci-dessous par Classe Système Organe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : rare (? 1/ 10 000 à 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Hypersensibilité

Aggravation des symptômes d’un angiœdème héréditaire ou acquis

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : Rétention hydrique

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : Humeur dépressive
Modification de l'humeur
Diminution de la libido
Augmentation de la libido

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : Céphalées
Migraine

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Irritation oculaire par les lentilles de contact

Affections vasculaires :

Rares : Evénements thromboemboliques
Fréquence indéterminée : Augmentation de la pression artérielle / hypertension

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : Nausées, Vomissements
Douleurs abdominales
Diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Rash
Urticaire
Erythème noueux
Erythème multiforme

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : Douleurs mammaires
Tension mammaire
Hypertrophie mammaire
Pertes vaginales
Ecoulement mammaire

Investigations

Fréquence indéterminée : Prise de poids

Perte de poids.

Les effets indésirables graves suivants, décrits en rubrique 4.4, ont été signalés chez des femmes utilisant MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé :

- Evénements thromboemboliques veineux (phlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

- Evénements thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Effets à l'arrêt du traitement : aménorrhées post-thérapeutiques.

Des aménorrhées avec anovulation (survenant plus volontiers chez les femmes ayant des antécédents de cycles irréguliers) peuvent s'observer à l'arrêt du traitement. Elles disparaissent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.

4.8.3 Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels 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. Pour des informations détaillées, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisatrices d'associations estroprogestatives contraceptives et sont décrits à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- évènements thromboemboliques veineux ;

- évènements thromboemboliques artériels;

- hypertension ;

- tumeurs hépatiques ;

- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;

- chloasma ;

- perturbations chroniques ou aigües de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une COC jusqu'à normalisation des valeurs de la fonction hépatique ;

- hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète ;

- saignements intermenstruels, oligoménorrhée, aménorrhée ;

- adénome hypophysaire à prolactine (éventuellement révélé par une galactorrhée) ;

- vertiges, modification de la vision.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'une association estroprogestative orale reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr .

4.9. Surdosage

Le surdosage peut se manifester par des signes digestifs (nausées, vomissements...), des troubles du cycle et des hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiandrogènes et estrogènes, code ATC : G03HB01

Association estro-antiandrogénique, faiblement dosée en estrogène, MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé, possède les propriétés des deux substances :

- l'effet spécifique antiandrogénique de l'acétate de cyprotérone, par inhibition compétitive de la liaison de la 5-? dihydrotestostérone au récepteur cytosolique des cellules cibles, qui freine la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil.

  Dérivé de la 17-?-hydroxyprogestérone, il a une action progestative. Son action antigonadotrope est amplifiée par celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action estrogénique mais un effet antiestrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

- l'effet trophique sur l'endomètre et l'action antigonadotrope des 35 µg d'éthinylestradiol.

Méningiome

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été

observée. Cette étude s’est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l’Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L’incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l’acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ? 3 g) et les femmes faiblement exposées à l’acétate de cyprotérone (dose cumulée 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d’acétate de cyprotérone	Taux d’incidence (en patient-années)	$HR_{ajusté}$ (IC à 95%) [a]
Faiblement exposé (3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ?3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

[a] Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption rapide et totale, les deux substances actives suivent chacune une voie métabolique propre :

- l'éthinylestradiol circulant est transformé en dérivé sulfoconjugué. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il est éliminé avec une demi-vie d'environ 24 heures dans les urines et dans les selles. Les métabolites urinaires sont glycuronoconjugués.

- l'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique sans important effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il présente une certaine affinité pour le tissu adipeux d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ après métabolisation principalement hépatique. L'élimination est complète pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15-?-hydroxycyprotérone.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur « suicide » des CYP3A4/5, du CYP2C8, et du CYP2J2.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association. Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas de risque particulier, en cas d'ingestion accidentelle d'une forte dose d'estro-progestatif.

Les études en administration réitérée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les tests classiques de mutagénèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits d'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains.

Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être pré-néoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques accumulées jusqu'à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K25, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage : saccharose, povidone K90, macrogol 6 000, carbonate de calcium, talc, dioxyde de titane, glycérol, cire de lignite, oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.

21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 3 plaquettes.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER HEALTHCARE SAS

1 RUE CLAUDE BERNARD

59000 LILLE

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

- 34009 345 067 2 7 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.
- 34009 345 068 9 5 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 3 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I