ANSM - Mis à jour le : 21/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MILIRÈS, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.*)* (extrait sec de la sommité fleurie de) ...175 mg
Solvant d'extraction : éthanol 60 % m/m.
Rapport drogue/ extrait : 3,5-6 : 1.

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Médicament à base de plantes pour le traitement à court terme des symptômes dépressifs légers.
MILIRÈS est indiqué chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 2 gélules matin et soir.
La prise doit être effectuée de préférence aux mêmes heures.

Population pédiatrique

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.
A prendre avec un grand verre d'eau.

Durée du traitement

La durée du traitement maximale est de 6 semaines. Les premiers effets surviennent dans les 4 premières semaines de traitement. Si les symptômes persistent, un avis médical est nécessaire.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
En association avec :

- Les anticonvulsivants métabolisés,
- Les antivitamines K,
- Les contraceptifs estroprogestatifs et progestatifs,
- La digoxine,
- Les immunosuppresseurs,
- Les inhibiteurs des tyrosine-kinases,
- Les inhibiteurs de protéases,
- L'irinotécan,
- Le télaprévir,
- La théophylline (et, par extrapolation, aminophylline),
- Le vérapamil.

(Voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un avis médical est nécessaire :

- avant de débuter le traitement pour les patients en cours de traitement par d'autres médicaments,
- en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes cliniques ou en cas d'apparition d'idées suicidaires.

L'utilisation du millepertuis est déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (Voir rubrique 4.6).
Durant le traitement avec ce médicament, les expositions prolongées aux radiations UV doivent être évitées.
Par ailleurs, bien que les extraits de millepertuis soient utilisés depuis de nombreuses années, il n'existe aucune étude clinique ayant inclus des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Par conséquent, MILIRÈS doit être utilisé avec prudence chez ces patients et uniquement sous contrôle médical.

Population pédiatrique

En I' absence de données dans cette population, l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans est déconseillée.

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

Les interactions pharmacocinétiques connues avec le millepertuis résultent d'une induction de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) et de l'expression de la P-glycoproteine (protéine de transport), impliquées dans le métabolisme de certains médicaments.

L'induction enzymatique peut persister pendant 1 semaine après I' arrêt de la prise de millepertuis.

Associations contre-indiquées

+ Anticonvulsivants métabolisés (acide valproïque, éthosuximide, felbamate, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, retigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide) :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

+ Antivitamines K :

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (évènement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

+ Contraceptifs (estroprogestatifs, progestatifs) :

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse). Cette diminution des concentrations plasmatiques peut également entrainer une augmentation des métrorragies rendant plus difficile le contrôle des grossesses (risque de grossesse non désirée). Chez la femme, en cas d'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, d'autres moyens de contraception doivent être utilisés.

+ Digoxine :

Diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) :

Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse de l'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).

+ Inhibiteurs de protéases (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinafir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) :

Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (baisse de l’efficacité de l'antirétroviral).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéase avant puis après l'arrêt du Millepertuis.

+ Inhibiteurs des tyrosine-kinases (dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib) :

Diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par Ie millepertuis.

+ Irinotécan :

Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

+ Télaprévir :

Risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.

+ Theophylline (et, par extrapolation, aminophylline) :

Diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l’efficacité) du médicament associé avant puis après l’arrêt du millepertuis.

+ Vérapamil :

Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

Associations déconseillées

+ Amitriptyline :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité de l'amitriptyline.

+ Benzodiazépines :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité des benzodiazépines.

+ Carbamazépine :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.

+ Cyprotérone :

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par Ie millepertuis.

+ Dronédarone :

Diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

+ Fexofénadine :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la fexofénadine.

+ Finastéride :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la finastéride.

+ Ivabradine :

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ Méthadone :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la méthadone.

+ Simvastatine :

Diminution de l'efficacité de L'hypocholestérolémiant par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

+ Télithromycine :

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis.

+ Ulipristal :

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur**.**

+ Aripiprazole :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'aripiprazole.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ IMAO non sélectifs (iproniazide, nialamide) :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ IMAO-A sélectifs, y compris linézolide et bleu de méthylène (moclobémide, toloxatone) :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, aripiprazole), buspirone ou triptans :

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Propafénone :

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis.

+ Aripiprazole :

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par l'aripiprazole et des signes et des symptômes pouvant être liés à un syndrome sérotoninergique peuvent survenir notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments augmentant le niveau de sérotonine tel que le millepertuis.

Associations à prendre en compte

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons :

Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis.

+ Midazolam :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis.

En cas de chirurgie programmée, de possibles interactions avec les anesthésiques locaux ou généraux doivent être recherchées. Si besoin, Ie médicament à base de millepertuis sera interrompu.

Les patients prenant d'autres médicaments sur prescription doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre du millepertuis.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte-tenu des données disponibles, l'utilisation du millepertuis est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme susceptible de devenir enceinte n'utilisant pas de mesure contraceptive. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes ou ne permettent pas de conclure.

Certains composants du millepertuis sont susceptibles de diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux par induction enzymatique hépatique (Voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

Aucune étude bien conduite n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous, en fonction de la nature de l'affection et de leur fréquence.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : troubles gastro-intestinaux (tels que nausées, douleurs abdominales, diarrhée).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : réactions cutanées de type allergique. Chez les personnes à peau claire, des réactions cutanées telles que par exemple des rougeurs semblables a un coup de soleil peuvent se manifester après une exposition prolongée au soleil.

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : état de fatigue ou d'agitation, paresthésie.

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

La prise d'une quantité d'extrait sec allant jusqu'à 4,5 g par jour pendant 2 semaines et une prise additionnelle de 15 g juste avant une hospitalisation ont entrainé des convulsions et une confusion.

En cas de surdosage massif, il faut s'attendre à une sensibilité accrue à la lumière solaire. Par conséquent, une exposition de la peau au soleil ou à toute autre source de rayonnement UV (solarium) devra être évitée pendant une à deux semaines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs, code ATC : N06AX.

Mécanisme d'action

L'extrait sec de millepertuis inhibe la recapture synaptosomique des neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine.

Un traitement subchronique provoque une régulation négative des récepteurs ß adrénergiques ; ce qui entraine des changements de comportements dans différents modèles animaux d'effet antidépresseur (comme par exemple le test de la nage forcée) de façon similaire aux antidépresseurs de synthèse.

Les naphtodianthrones (hypéricine, pseudohypéricine), les dérivés de la phloroglucine (hyperforine) et les flavonoïdes contribueraient à l'activité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'hypéricine est retardée et débute environ deux heures après l'administration. La demi-vie d'élimination de l'hypéricine est d'environ 20 heures, et la durée moyenne d'exposition d'environ 30 heures. Les niveaux maximum d'hyperforine sont atteints en environ 3-4 heures après administration ; il n'a pas été détecté d'accumulation. L'hyperforine et les flavonoïdes peuvent traverser la barrière hématocérébrale.

L'hyperforine induit l'activité des enzymes métaboliques CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et de la glycoproteine P de façon dose-dépendante via l'activation du système PXR. Ainsi, l'élimination d'autres médicaments peut s'en trouver accélérée, avec des baisses résultantes de concentrations plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aigüe et à doses répétées n'ont pas mis en évidence d'effet toxique.

Les résultats faiblement positifs d'un extrait éthanolique dans le test d'Ames (*Salmonella typhimurium* TA 98 et TA 100, avec et sans activation métabolique) peuvent être attribués à la présence de quercétine et ne sont pas pertinents pour la tolérance chez l'homme.

Aucun signe de mutagénicité n'a été détecté aussi bien dans les tests *in vitro* que dans les tests *in vivo.*

Les résultats des études de toxicité de la reproduction publiées dans la littérature ne suffisent pas à garantir l'innocuité sur les fonctions de la reproduction.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été publiée.

Phototoxicité :

L'augmentation d'une sensibilité cutanée à l’exposition au rayonnement UV a été observée après l’administration per os d'une dose journalière de 1800 mg d'un extrait pendant 15 jours et la durée d'exposition minimale pour obtenir la pigmentation a été significativement réduite. A la posologie recommandée aucun signe de phototoxicité n'a été rapporté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice hydrophobe.
Adjuvant de l’extrait : maltodextrine.
Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l’abri de l’humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Piluliers de 42 ou 45 gélules en chlorure de polyvinyle brun, operculé avec une feuille d’aluminium, contenant un sachet absorbeur d’oxygène et obturé par une cape de polyéthylène basse densité.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARKOMEDICA
1ERE AVENUE 2709 M
LID DE CARROS LE BROC
06510 CARROS

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

- 34009 358 741 9 1: 42 gélules en pilulier (PVC brun) operculé avec sachet absorbeur d’oxygène.
- 34009 358 742 5 2: 45 gélules en pilulier (PVC brun) operculé avec sachet absorbeur d’oxygène

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

Date de première autorisation : 22 juillet 2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.