ANSM - Mis à jour le : 14/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MILDAC 600 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) (extrait sec quantifié de sommité fleurie de) ..... 624 mg

Quantifié :

- à 0.1 à 0.3 % d'hypéricines totales exprimées en hypéricine,
- au minimum 6 % de flavonoïdes (correspondant à minimum 1.5 % de rutine)
- au maximum 6 % d'hyperforine
- Solvant d'extraction : méthanol à 80% V/V.
- Rapport drogue/extrait natif : 3-7:1

Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Médicament à base de plantes traditionnellement utilisé pour le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

1 comprimé par jour, de préférence le matin.

Population pédiatrique

Il n’existe pas d’utilisation justifiée de MILDAC dans la population pédiatrique.

Mode d’administration

Voie orale.

Les premiers effets surviennent dans les 4 premières semaines de traitement. Si les symptômes persistent au cours du traitement par ce médicament, un médecin doit être consulté.

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 médicaments contenant les classes de substances thérapeutiques suivantes qui sont métabolisées par les cytochromes-P450-3A4, CYP2C9, CYP2C19, ou transportées par la glycoprotéine-P :

- les anticonvulsivants métabolisés
- itraconazole, isavuconazole, voriconazole,
- les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs
- les immunosuppresseurs
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections par le virus du VIH ou de l’hépatite C (les inhibiteurs de protéases et autres)
- les inhibiteurs des tyrosine kinases
    - l’irinotécan,
    - vinca alkaloides
- les antivitamines K
- les inhibiteurs de protéases dans le traitement du VIH
- les inhibiteurs de protéases dans le traitement de l’hépatite C
- Autres substances :
    - La digoxine
    - la théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)
    - le vérapamil
    - le lurasidone
    - le voxilaprevir

- le buspirone
- la méthadone
- le vismodegib
- fexofénadine, finastéride
- étoposide,
- cyclophosphamide

Ne doit pas être pris avec d'autres antidépresseurs.
(Voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Durant le traitement avec ce médicament, les expositions prolongées aux radiations UV doivent être évitées.
La prise de millepertuis est déconseillée en association avec la carbamazépine, l'acétate de cyprotérone, la dronédarone, l'ivabradine, la télithromycine, le simvastatine ou l'ulipristal (voir rubrique 4.5).
L'extrait de millepertuis peut induire l'activité des cytochromes-P450-3A4, CYP2C9, CYP2C19 et de la P-glycoprotéine. L'efficacité des médicaments utilisés de manière concomitante peut ainsi en être réduite :bédaquiline, carbamazépine, clozapine dronédarone, ivabradine, lomitapide, macitentan, nintédanib, quétiapine, régorafenib, siméprevir, simvastaitne, télithromycine, ulipristal (voir sections 4.5.).

Population pédiatrique

En l'absence de données disponibles 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

Induction enzymatique

Le millepertuis est un inducteur enzymatique puissant, dont l'association à certains médicaments, notamment essentiels, peut être à l'origine d'une perte d'efficacité. Il existe un décalage tant à l'initiation du traitement qu'à son arrêt. En effet, cet effet apparait plusieurs jours après la prise des deux médicaments. L'activité enzymatique revient à un niveau normal sous environ une semaine après l'arrêt du millepertuis.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

Ces médicaments sont essentiellement représentés par :

- le linézolide
- le bleu de méthylène
- le millepertuis

- la péthidine et le tramadol
- la plupart des antidépresseurs
- la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine,
- certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine)
- les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine)
- avec indications d'autres que la dépression : atomoxétine, duloxétine, oxitriptan)
- les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès.
Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- digestifs (diarrhée),
- neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Associations contre-indiquées

+ Anticonvulsivants métabolisés (acide valproïque, ethosuximide, felbamate, fosphénytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, perampanel, phénobarbital, phenytoïne, primidone, retigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide)

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

+ Antimycosiques (isavuconazole, itraconazole, voriconazole)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de ces médicaments.

+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, 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.

+ Buspirone

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis

+ Contraceptifs :

+ Estroprogestatifs (dienogest, estradiol, éthinylestradiol)

+ Progestatifs (cyprotérone, desogestrel, dienogest, drospirenone etonogestrel, lévonorgestrel, medroxyprogestérone, nomogestrel, norgestrmine, noréthisterone, norgestimate)

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).

+ 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, everolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, 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 (rejet de greffe).

+ Inhibiteurs de protéases indiqués dans le traitement d’infections par le VIH (exemple : atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)

+ Autres médicaments indiqués dans le traitement d’infections par le VIH (exemple : cobicistat, efavirenz, nevirapine, rilpivirine. Voir la section 4.3.)

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

+ Inhibiteurs de protéases dans le traitement d’infections par le virus de l’Hépatite C (VHC) (exemple : lédipasvir, daclatasvir, dasabuvir, sofosbuvir, velpatasvir)

Diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments, 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 antirétrovirale). En cas d’association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l’efficacité) de ces médicaments avant puis après du millepertuis.

+ Médicaments antinéoplasiques:

+ Inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés (axitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandétanib)

+ Vinca alcaloides

+ Etoposide

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de ces substances, par augmentation de leur métabolisme par le millepertuis.

+ Cyclophosphamide

Risque d’accroître les concentrations en métabolites cytotoxiques et d’augmentation de la fréquence et sévérité des effets indésirables

+ Irinotécan

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

+ Methadone

Risque de diminution des concentrations plasmatiques avec réduction de l’efficacité de methadone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vimaraviroc, smodégib

+ Lurasidone

Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par l’inhibiteur.

+ Théophylline (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.

+ Ticagrelor

Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis, avec diminution de son effet thérapeutique.

+ Vérapamil

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

+ Voxilaprevir

Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques de voxilaprevir par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis, avec diminution de son effet thérapeutique.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Bédaquiline

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l’inducteur.

+ Carbamazépine

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

+ Clozapine

Risque d’inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique).

+ Dronedarone

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

+ Fexofenadine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques avec réduction de l’efficacité de fexofenadine par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ Finasteride

Diminution des concentrations plasmatiques avec réduction de l’efficacité thérapeutique.

+ Ivabradine

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

+ Lomitapide

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du lomitapide.

+ Macitentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ Maraviroc

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de maraviroc pouvant conduire à une perte de la réponse virologique.

+ Nintédanib

Diminution des concentrations plasmatiques de nintédanib par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ Quétiapine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d’inefficacité.

+ Régorafénib

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ Siméprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

+ 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. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ IMAO irréversible (iproniazide)

Risque d’apparition d’un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d’association.

+ IMAO-réversibles A y compris bleu de méthylène, oxazolidinones)

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, dapoxétine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)

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.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (dexlansoprazole, ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) :

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

+ Midazolam

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de midazolam par le millepertuis

+ Taxanes (docétaxel, paclitaxel)

Risque de diminutions des concentrations plasmatiques du cytotoxique par augmentation de son métabolimse par le millepertuis avec un risque de moindre efficacité.

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

En cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments ayant une action photosensibilisante, un renforcement des effets phototoxiques est potentiellement possible (voir 4.8).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de millepertuis est contre-indiquée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et animales sont insuffisantes ou ne permettent pas de conclure.

Allaitement

L'excrétion ou non de l'extrait sec de millepertuis ou de ses métabolites dans le lait maternel reste n'est pas connu. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc pas être exclu. Ce médicament ne doit pas être pris durant l'allaitement.

Fertilité

Aucunes données disponibles.

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

MILDAC n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques, asthénie et agitation. La fréquence est indéterminée.

Chez les personnes à la peau claire, des réactions cutanées de type rougeurs ressemblant à des coups de soleil sont possibles lorsque la prise des préparations de millepertuis est suivie d’une exposition à la lumière du soleil.

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

Aucun cas de surdosage n’a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, code ATC : N06AX.

Mécanisme d’action

L’extrait sec de millepertuis inhibe la capture synaptosomique des neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine. Un traitement subchronique provoque une régulation négative des récepteurs béta-adrenergiques ; ce qui entraîne 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 N-apthodianthrones (hypéricine, pseudohypéricine), les dérivés de la phloroglucine (hyperforine) et les flavonoïdes contribueraient à l’activité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Selon l’état actuel des connaissances, l’extrait total, dont la composition est complexe, est considéré comme un principe actif. Les extraits de millepertuis contenant une multitude de substances phytochimiques, on peut considérer l’hypéricine comme marqueur pour l’étude de la pharmacocinétique de l’extrait.

Absorption, distribution, élimination

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 hémato-cérébrale. L’hyperforine induit l’activité des enzymes métaboliques CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 et de la glycoprotéine 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 tests de la toxicité aiguë et chronique n’ont montré aucun symptôme de toxicité.

Les résultats positifs faibles d'un extrait alcoolique dans le test d’Ames (en utilisant la souche TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation S9) pourraient être assignés à la quercétine et sont sans rapport à la sécurité humaine. Aucun signe mutagène ne pourrait être détecté dans de nouveaux systèmes *in-vitro* et *in-vivo* de test.

Les données concernant la toxicité reproductrice sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure.

Les études concernant le potentiel génotoxique ne sont pas publiées.

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. Dans la posologie recommandée, aucun signe de phototoxicité n'a été rapporté.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide ascorbique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, oxyde de fer (E172), hypromellose, acide stéarique, stéarate de magnésium, saccharine sodique, silice précipitée, dioxyde de titane (E 171), vanilline.

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 +25ºC.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée de PVC enduit de poly(chlorure de vinylidène) avec film aluminium d’operculage.

Boîte de 15 et 20 comprimés

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

DR. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co. KG
WILLMAR-SCHWABE-Str.4
76227 KARLSRUHE
ALLEMAGNE

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

- 34009 384 166 8 8: boîte de 20 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC enduit de poly(chlorure de vinylidène)/Aluminium)
- 34009 387 243 3 2: boîte de 15 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC enduit de poly(chlorure de vinylidène)/Aluminium)

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

Médicament non soumis à prescription médicale.