

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

TMC207 100 mg, comprimés

Version 1 - Décembre 2011

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</p> <p>Unité ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>JANSSEN-CILAG ATU TMC207</p> <p>1 rue Camille Desmoulins TSA 91003</p> <p>92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 N° vert 0800.25.50.75/01.55.00.40.03 Fax vert 01.55.00.36.52</p> <p>Email medisource@its.jnj.com</p>
---	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients.....	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	6
2.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).....	6
2.4	Rôle du laboratoire Janssen-Cilag.....	7
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare?	7
3.1.2	Que déclarer?	8
3.1.3	Comment déclarer ?.....	8
3.1.4	A qui déclarer ?	8
3.1.5	Quand déclarer ?	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	9
3.3	Rôle du laboratoire Janssen-Cilag	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Janssen-Cilag a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	9
3.4	Rôle de l'Afssaps	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXES.....	11
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur.....	12
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	18
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02	28
	Annexes D : Fiches de suivi médical.....	29

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Le TMC207 est un antibiotique de la famille des diarylquinolines qui inhibe spécifiquement l'adénosine triphosphate (ATP)-synthase de *Mycobacterium tuberculosis* et qui est en cours de développement dans le traitement de la tuberculose multirésistante en association avec d'autres antituberculeux.

Le TMC207 ne bénéficie pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, ni à l'étranger.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Janssen-Cilag.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Le laboratoire Janssen-Cilag a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, le TMC 207 est soumis à prescription hospitalière.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire le TMC 207 dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire Janssen-Cilag.

Janssen-Cilag l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Demeb/Espec
Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de

l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de TMC 207,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DEMEB - Espec
Unité ATU
143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex
tel : 33 (0)1 55 87 36 11
fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Janssen-Cilag à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie. Ces fiches sont adressées sans délai à :

Janssen-Cilag
ATU TMC207
1 rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
N°(vert) : 0800.25.50.75/01.55.00.40.03
Fax vert : 01.55.00.36.52
e-mail : medisource@its.jnj.com

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de TMC 207, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de TMC 207.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour l'initiation de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire Janssen-Cilag accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D).

L'expédition de TMC 207 par le laboratoire Janssen-Cilag sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Janssen-Cilag
ATU TMC207
1 rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
N°vert : 0800.25.50.75/01.55.00.40.03
Fax : 01.55.00.36.52
e-mail : medisource@its.jnj.com

2.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec Janssen-Cilag ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de TMC 207. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Janssen-Cilag. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par Janssen-Cilag aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

2.4 Rôle du laboratoire Janssen-Cilag

Janssen-Cilag fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Janssen-Cilag honore les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

La Cellule ATU Janssen-Cilag:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Montpellier chargé du suivi national de TMC 207,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament

en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

3.1.2 Que déclarer?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

3.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

Janssen-Cilag
ATU TMC207
1 rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
N°vert : 0800.25.50.75/01.55.00.40.03
Fax : 01.55.00.36.52
E-mail : medisource@its.jnj.com

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.
Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation* (cf. Annexe B) :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament* (cf. Annexe B)
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le patient, et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

3.3 Rôle du laboratoire Janssen-Cilag

Janssen-Cilag collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Janssen-Cilag a connaissance

Janssen-Cilag a l'obligation de transmettre immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception) au CRPV chargé du suivi national et à l'afssaps par voie électronique via eudravigilance ou par fax :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de Montpellier)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Janssen-Cilag contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Janssen-Cilag établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de TMC 207 et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de TMC 207. Après validation par l'Afssaps, Janssen-Cilag transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

* ces documents sont aussi disponibles sur le site de l'afssaps : www.afssaps.fr

3.4 Rôle de l’Afssaps

L’Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par Janssen-Cilag ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L’Afssaps informe Janssen-Cilag de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l’Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par Janssen-Cilag avant sa diffusion par ce dernier.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Montpellier a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec TMC 207.

Il est destinataire (via Janssen-Cilag) des effets indésirables graves transmis à l’Afssaps, des rapports périodiques de synthèse, des résumés et exerce un rôle d’expert pour l’analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexes D : Fiches de suivi médical

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR
ATU nominative
TMC207 100 mg comprimés

Le TMC207 est actuellement en cours de développement dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR). La tuberculose est dite multirésistante quand les bactéries sont résistantes à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine.

La tuberculose est dite ultrarésistante (TB-UR) quand les bactéries présentent une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones et aux agents injectables (kanamycine, amikacine, ou capréomycine).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TMC207 100 mg, comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de TMC207 (sous forme de sel de fumarate)
Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc, biconvexe, rond

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Posologie et mode d'administration

Le TMC207 doit être administré en association avec un traitement de deuxième ligne comportant au moins 3 antituberculeux actifs, d'après les tests de sensibilité réalisés au cours des 6 mois précédents et compte tenu des recommandations de traitement de la tuberculose multirésistante en vigueur.

Posologie

Adultes (≥ 18 ans)

La posologie du TMC207 retenue dans le cadre des essais cliniques chez l'adulte est de :

- 400 mg (4 comprimés de 100 mg) une fois par jour pendant deux semaines puis
- 200 mg (2 comprimés de 100 mg) trois fois par semaine pendant 22 semaines. Les prises doivent être espacées d'au moins 48h et la dose de 600 mg sur une période de 7 jours ne doit pas être dépassée.

Mode d'administration:

Voie orale. Le TMC207 doit être pris avec de l'eau au cours d'un repas.

Durée de traitement :

La durée totale du traitement par le TMC207 est de 6 mois soit 24 semaines.

Après la fin du traitement par le TMC207, le traitement antituberculeux associé doit être prolongé conformément aux recommandations de traitement de la tuberculose multirésistante en vigueur.

Populations particulières :

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du TMC207 chez les patients insuffisants hépatiques n'ont pas encore été établies.

Insuffisance rénale

La sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du TMC207 chez les patients insuffisants rénaux n'ont pas encore été établies.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du TMC207 chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies.

En cas d'oubli

En cas d'oubli d'une dose durant les 2 premières semaines de traitement, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais doit poursuivre le schéma posologique habituel.

En cas d'oubli d'une dose à partir de la 3^{ème} semaine de traitement, si l'oubli est constaté dans les 24 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié puis poursuivre le schéma posologique habituel. Si l'oubli est constaté plus de 24h après l'horaire habituel de la prise, la dose omise ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.3 Mises en garde et précautions d'emploi

-Manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose :

Il n'existe aucune donnée clinique ou pharmacocinétique sur le traitement par TMC207 chez les patients présentant des manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose, notamment ostéo-articulaires et méningées.

- Allongement du QT :

Au cours des essais cliniques avec le TMC207 un allongement des intervalles QTcF et QTcB a été rapporté. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par TMC207 chez les patients présentant un intervalle QTcF > 450 msec (confirmé par un second ECG) et chez les patients présentant un antécédent personnel ou familial d'allongement du QT. Néanmoins, l'initiation d'un traitement par TMC207 peut être envisagée, si nécessaire, lorsque le rapport bénéfice risque est jugé favorable pour le patient et si une surveillance par des ECG réguliers est mise en place.

Un effet additif du TMC207 et des autres médicaments qui entraînent un allongement du QT ne peut être exclu. La prudence est recommandée lors de la prescription du TMC207 avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc tels que les antiarythmiques de classe Ia ou III, les antipsychotiques phénothiazines, les quinolones connus pour allonger le QTc et les antidépresseurs tricycliques (cf rubrique 4.4). En cas de nécessité de co-administrer ces médicaments avec le TMC207, une surveillance clinique incluant des ECG réguliers est recommandée.

Il est nécessaire d'interrompre le traitement par TMC207 en cas de :

- troubles du rythme cardiaque de grade 3 (arythmie récurrente, persistante, symptomatique nécessitant un traitement) ou de grade 4 nécessitant un traitement et une hospitalisation,
- d'allongement de l'intervalle QT (QTcF>500 ms, confirmé par ECG).

- Patients co-infectés par le VIH

En raison du risque d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.4), les seuls antirétroviraux (ARV) pouvant être co-administrés avec le TMC207 sont :

- la trithérapie zidovudine, lamivudine, abacavir,
- ou - la névirapine associée à des INTI (inhibiteurs de la transcriptase inverse),
- ou - le lopinavir/ritonavir associés à des INTI.

En cas d'interruption du traitement ARV avant le traitement par TMC207, le traitement ARV pourra être repris 1 mois après l'arrêt du TMC207 conformément aux recommandations nationales de prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH.

Les bénéfices d'un traitement par le TMC207 doivent être évalués par rapport aux risques potentiels d'un changement ou d'une interruption du traitement ARV.

Examens cliniques et biologiques

- Avant la mise sous traitement, doivent être réalisés :

- un examen clinique,
- un ECG,
- des examens microbiologiques (frottis, culture d'expectorations et test de sensibilité¹),
- une radiographie pulmonaire si aucune radiographie pulmonaire ou aucun résultat d'une autre imagerie des poumons n'est disponible dans le mois qui précède.

- Pendant et après le traitement par TMC207, doivent être réalisés :

- un examen clinique et un ECG aux semaines S2, S4, S8, S12 et à S24,
- Un examen microbiologique (frottis, culture d'expectorations et test de sensibilité¹) : tous les mois jusqu'à 2 résultats négatifs consécutifs et à S24,
- Une radiographie pulmonaire devra être réalisée à S24.

Au-delà des 6 mois de traitement par TMC207, le patient sera suivi selon la pratique médicale courante.

D'autre part, des examens biologiques sont recommandés avant et pendant le traitement antituberculeux, notamment : créatininémie, lipase, ASAT et ALAT et bilirubine totale.

Autres :

Les comprimés de TMC207 contiennent du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

4.4.1 Etudes d'interactions médicamenteuses réalisées:

- Médicaments inducteurs / inhibiteurs enzymatiques :

Le TMC207 est métabolisé par le CYP3A4. L'exposition au TMC207 est réduite lorsqu'il est associé à un inducteur du CYP3A4 (ex rifampicine) et elle est augmentée lorsqu'il est associé à un inhibiteur du CYP3A4 (ex. kétoconazole). L'administration concomitante du TMC207 avec le kétoconazole pendant 4 jours chez des volontaires sains a augmenté l'exposition (ASC) au TMC207 de 22%. L'administration concomitante du TMC207 avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 pendant plus de 14 jours doit donc être évitée.

Lors d'une étude d'interaction entre le TMC207 et la rifampicine chez des volontaires sains, l'exposition (ASC) au TMC207 était réduite d'environ 50%. L'association du TMC207 à la rifampicine ou à d'autres inducteurs du CYP3A4 doit être évitée.

- Autres antibiotiques

L'association du TMC207 avec l'isoniazide/pyrazinamide chez des volontaires sains n'a pas entraîné de modification significative de l'exposition (ASC) au TMC207, à l'isoniazide ou à la pyrazinamide. Aucun ajustement posologique de l'isoniazide ou de la pyrazinamide n'est nécessaire lors de l'association avec le TMC207. Dans une étude chez des patients atteints de tuberculose multirésistante, le TMC207 utilisé en association avec l'éthambutol, la kanamycine, le pyrazinamide, l'ofloxacine ou la cyclosérine n'a pas entraîné de modification substantielle de la pharmacocinétique de ces médicaments.

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec les autres antituberculeux.

- Médicaments antirétroviraux du VIH :

Lors d'une étude d'interaction entre le TMC207 et le lopinavir/ritonavir, l'exposition au TMC207 était augmentée de 22%.

¹ La sensibilité au TMC207 doit être testée par le laboratoire du centre national de référence (CNR de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière) avant la mise sous traitement et 4 mois après l'initiation du traitement si les cultures sont toujours positives

La co-administration du TMC207 avec la névirapine n'a pas modifié de manière cliniquement significative l'exposition au TMC207. Les données cliniques sur l'utilisation concomitante de ces agents antirétroviraux et du TMC207 chez les patients co-infectés VIH/TB-MR ne sont pas disponibles.

4.4.2 Recommandations :

- Associations non recommandées pendant les 24 semaines de traitement par TMC207 et jusqu'à 1 mois après la dernière prise de TMC207 :
 - Inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique : les antifongiques azolés (kétoconazole*, voriconazole, itraconazole, fluconazole), les antibiotiques de la classe des macrolides (sauf l'azithromycine) utilisés pendant plus de deux semaines consécutives et les antibiotiques de la classe des kétolides (télithromycine)
 - Inducteurs puissants du CYP3A4 utilisés par voie systémique (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) et les rifamycines (rifampicine, rifabutine, rifapentine*)
 - Antirétroviraux sauf la trithérapie zidovudine, lamivudine, abacavir ou névirapine ou lopinavir/ritonavir associés à des INTI (voir rubrique 4.4)
- Associations non recommandées pendant les 24 semaines de traitement par le TMC207 :
 - en raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles de la conduction cardiaque (cf rubrique 4.3) :
 - Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, doxépine, désipramine, imipramine, clomipramine
 - Antihistaminiques non sédatifs : astémizole* et terféndine*
 - Neuroleptiques phénothiazidiques : thioridazine*, halopéridol, chlorpromazine, trifluopérazine*, prochlorperazine*, fluphénazine, sertindole*, et pimozide;
 - Cisapride
 - Antipaludiques dérivés de la quinoléine (ex : chloroquine, mépacrine*)
 - Méthadone
 - Fluoroquinolones (moxifloxacine, gatifloxacine) : En cas de nécessité de co-administrer ces médicaments avec le TMC207, une surveillance clinique incluant des ECG réguliers est recommandée.
 - en raison d'un risque de toxicité musculaire accru (myopathie) :
 - Médicaments de la classe des statines

* **médicaments non commercialisés en France**

4.5 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

En l'absence de donnée chez la femme enceinte, les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception. Une contraception hormonale ne pouvant être considérée comme efficace pendant le traitement par TMC207, elle doit être associée à au moins une autre méthode efficace de contraception.

Cette contraception doit être poursuivie pendant 6 mois après la fin du traitement par TMC 207.

Les hommes traités doivent utiliser une méthode efficace de contraception et ne pas faire don de leur sperme pendant le traitement et durant les trois mois qui suivent la dernière prise du traitement antituberculeux.

Allaitement

Les femmes ne doivent pas allaiter lors du traitement par le TMC207 et dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par TMC207.

4.6 Effets indésirables

Au cours de l'essai clinique de phase IIb, où le TMC207, en association à d'autres médicaments anti-tuberculeux, a été administré chez 79 patients pendant une durée totale de 24 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- hémoptysie,
- douleur thoracique d'origine non cardiaque,
- arthralgie,
- céphalées,
- surdité uni-et bilatérale,
- nausées, vomissements, diarrhée,
- rhinopharyngite,
- sensation de vertige,
-  rptions cutanées (dont érythème),
- hyperuricémie dans certains cas de grade 3 ou 4,
- allongement des intervalles QTcF et QTcB (voir rubrique 4.3).

Un patient ayant des antécédents de diabète a présenté une acido-cétose de grade 4.

4.7 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec le TMC207 n'a été décrit à ce jour. En cas de surdosage volontaire ou accidentel, des mesures générales doivent être prises pour maintenir ou rétablir les fonctions vitales. Le TMC207 étant fortement lié aux protéines, la dialyse ne devrait pas permettre d'éliminer le TMC207 de façon significative.

Une surveillance biologique et un examen ECG doivent être envisagés en complément.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le TMC207 est un antibiotique de la classe des diarylquinolines qui inhibe de façon spécifique l'adénosine triphosphate (ATP)-synthase de *Mycobacterium tuberculosis*.

Activité *in vitro*

Le TMC207 est à la fois actif sur les souches sensibles et sur les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 0.03-0.12 mg/l.

Le TMC207 a une activité sur les bacilles dormants *in vitro*. Des mutants résistants ont été sélectionnés *in vitro*. Ils étaient porteurs d'une mutation localisée sur le gène *atpE* qui code pour l'ATP synthétase de *Mycobacterium tuberculosis*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose 2910 15 mPa.s, polysorbate 20, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

6.2 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +15 C and +30 C dans l'emballage d'origine.

6.3 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée aluminium/aluminium contenant 28 comprimés.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

TMC207 100 mg, comprimés

Votre médecin vous a proposé un traitement par TMC 207.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après.

Le TMC 207 est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition exceptionnelle en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de TMC 207 lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Janssen-Cilag et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de TMC 207 avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier en charge du suivi national de ce médicament.

En application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par TMC 207 est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

ATU NOMINATIVE

Décembre 2011

Notice destinée au patient

- ***Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.***
- ***Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.***
- ***Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.***
- ***Ce médicament vous a été personnellement prescrit.***
- ***Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.***

TMC207 100 mg, comprimé

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que le TMC207 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre le TMC207 ?
3. Comment prendre le TMC207 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver le TMC207 ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LE TMC207 ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Le TMC 207 est un antibiotique en cours de développement dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez l'adulte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LE TMC207 ?

Le TMC207 doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments antituberculeux. Il est donc important que vous lisiez les notices fournies avec ces autres médicaments. Si vous avez d'autres questions concernant vos médicaments, demandez plus de renseignements à votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez jamais le TMC207

- si vous êtes allergique au TMC207 ou à l'un des autres composants contenus dans le TMC207. Ces autres composants sont listés au sein de la rubrique 6.

Faites attention avec le TMC207

Avant de débuter le traitement, informez votre médecin :

- si vous présentez une insuffisance cardiaque, des battements cardiaques irréguliers, un rythme cardiaque ralenti, une anomalie du tracé de l'électrocardiogramme (ECG) appelé « syndrome du QT long », ou des antécédents familiaux de « syndrome du QT long ».
- si vous souffrez d'autres maladies que la tuberculose.
- Votre médecin évaluera la sévérité de votre tuberculose avant de décider si vous pouvez prendre le TMC207,
- si vous avez une infection par le VIH. Certains antirétroviraux ne doivent pas être utilisés en association avec le TMC207 : voir rubrique « Prise d'autres médicaments ».

Prise d'autres médicaments

Le TMC207 peut interagir avec d'autres médicaments. Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants ; votre médecin décidera si vous pouvez les utiliser en association avec le TMC207 :

- Antifongiques (kétoconazole*, voriconazole, itraconazole, fluconazole) pour traiter les infections fongiques.
- Antibiotiques de la classe des macrolides (sauf l'azithromycine) et des kétolides pour traiter les infections bactériennes.
- Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones (ex. moxifloxacine, gatifloxacine*) pour traiter les infections bactériennes.
- Antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) pour traiter les crises d'épilepsie.
- Préparations ou médicaments contenant du millepertuis.
- Antibiotiques de la classe des rifamycines (rifampicine, rifabutine, rifapentine*) utilisés pour traiter la tuberculose.
- Antirétroviraux pour le traitement de l'infection VIH sauf la trithérapie zidovudine/lamivudine/abacavir ou la névirapine ou le lopinavir/ritonavir associés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
- Certains antidépresseurs : amitriptyline, doxépine, désipramine, imipramine, clomipramine
- Antihistaminiques non sédatifs : astémizole* et terféndine*
- Certains neuroleptiques pour traiter des troubles psychiatriques : thioridazine*, halopéridol, chlorpromazine, trifluopérazine*, prochlorperazine*, fluphénazine, sertindole, et pimozide;
- Cisapride (pour traiter certains problèmes gastriques)
- Antipaludiques dérivés de la quinoléine (chloroquine et mépacrine*)
- Méthadone
- Médicaments de la classe des statines (pour réduire votre cholestérol)

****médicaments non commercialisés en France***

Examens avant et pendant le traitement

Votre médecin sera amené à vous prescrire différents examens avant et périodiquement pendant le traitement, notamment : examen clinique, ECG, examens microbiologiques, radiographie pulmonaire et examens sanguins.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas le TMC207 si vous êtes enceinte.

Des précautions particulières doivent être prises pour éviter une grossesse car une contraception hormonale peut ne pas être efficace au cours du traitement par le TMC207. Les femmes traitées susceptibles de procréer et leur partenaire masculin doivent utiliser au moins deux méthodes efficaces de contraception pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par TMC207.

Les hommes traités doivent utiliser une méthode de contraception efficace et ne pas faire don de leur sperme pendant le traitement et durant les trois mois qui suivent la dernière prise du traitement antituberculeux.

Les femmes traitées ne doivent pas allaiter lors de la prise de TMC207 et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du TMC207.

Informations importantes concernant certains composants du TMC207 :

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LE TMC207?

Respectez toujours précisément la posologie du TMC207 indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Le TMC207 doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments antituberculeux.

Comment prendre les comprimés

Avaler les comprimés en entier avec de l'eau au cours d'un repas.

Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est de 400 mg (4 comprimés de 100 mg) une fois par jour pendant les 2 premières semaines suivie d'une prise de 200 mg (2 comprimés de 100 mg) trois fois par semaine, avec au moins deux jours entre chaque prise, durant les 22 semaines suivantes. La dose totale sur 7 jours ne doit jamais dépasser 600 mg (6 comprimés de 100 mg).

La durée totale du traitement par le TMC207 est de 24 semaines.

Le TMC207 n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans.

Si vous avez pris plus de TMC207 que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre le TMC207

Si l'oubli survient au cours des deux premières semaines de traitement, sautez la prise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si l'oubli survient à partir de la troisième semaine de traitement, et si vous notez l'oubli **dans les 24 heures suivant l'horaire habituel de la prise**, vous devez prendre immédiatement la dose oubliée puis poursuivre votre traitement normalement. Si vous notez l'oubli **plus de 24 heures après l'horaire habituel de la prise**, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

La dose totale sur une période de 7 jours ne doit jamais dépasser 600 mg (6 comprimés de 100 mg).

N'arrêtez jamais de prendre le TMC207 sans en parler au préalable à votre médecin. Votre maladie pourrait s'aggraver.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, le TMC207 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- Maux de tête,
- Nausées,
- Vomissements,
- Douleurs au niveau des articulations (arthralgie),
- Perte auditive (surdité uni- ou bilatérale),
- Sang dans les crachats (hémoptysie) ,
- Sensation de vertige,
- Diarrhée,
- Réactions cutanées,
- Douleur dans la poitrine,
- Symptômes du rhume (nez qui coule, maux de gorge, toux, fièvre),
- Troubles du rythme cardiaque, un évanouissement soudain ou une perte de conscience,

- Excès d'acide urique dans le sang (hyperuricémie),
- Anomalies à l'électrocardiogramme,
- Symptômes de diabète (incluant une soif excessive, une envie d'uriner fréquente, des vomissements, une confusion, une peau sèche, une bouche sèche).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation* :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament*
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

5. COMMENT CONSERVER LE TMC207?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser le TMC207 après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après les lettres EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les comprimés de TMC207 doivent être conservés entre +15°C et +30°C dans leur conditionnement d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient le TMC207

Chaque comprimé contient 100 mg de substance active.

Les autres composants sont : lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose 2910 15 mPa.s, polysorbate 20, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que le TMC207 et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé blanc, rond. Le TMC207 est disponible sous plaquette thermoformée aluminium/aluminium contenant 28 comprimés.

Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament : guide d'utilisation

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'Afssaps a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement, et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'Afssaps et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- **Nom du médicament suspecté :**

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médec 500 mg, comprimés*

- **N° de lot :**

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- **Mode d'utilisation et dose utilisée :**

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- **Dates de traitement : début et fin d'utilisation**

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez a minima la durée d'utilisation.

- **Motif de l'utilisation :**

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- **Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable**, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie :

Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;

- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.). Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

SIGNALEMENT-PATIENT D'EFFET(S) INDESIRABLE(S) LIE(S) A UN MEDICAMENT

Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les CRPV et l'Afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette fiche. Par ailleurs, toute personne concernée par ce signalement dispose, auprès du CRPV territorialement compétent, d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable (c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue), que vous suspectez d'être lié à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'effet indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'effet indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit effet.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

MEDICAMENT SUSPECTE ¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT ¹

1 : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'effet indésirable et de son évolution :

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Département de résidence	Adresse CRPV	Adresse e-mail
02, 60, 80	AMIENS : CRPV CHU Hôpital Sud 80054 Amiens	pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49, 53, 72	ANGERS : CRPV CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1	pharmacovigilance@chu-angers.fr
25, 39, 70, 90	BESANCON : CRPV CHR 2, Place St-Jacques Bt L 25030 Besançon Cedex	pharmacovigilance@chu-besancon.fr
24, 33, 40, 47, 64, 97, 98	BORDEAUX : CRPV Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex	pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr
29, 56	BREST : CRPV CHU Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	crpv.brest@chu-brest.fr
14, 50, 61	CAEN : CRPV CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	pharmacovigilance@chu-caen.fr
03, 15, 43, 63	CLERMONT-FERRAND : CRPV CHU 58, rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
21, 58, 71, 89	DIJON : CRPV Pôle des Pathologies lourdes-Vigilances 10, Bd Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 Dijon Cedex	pharmacovigilance@chu-dijon.fr
38	GRENOBLE : CRPV CHRU BP 217 38043 Grenoble Cedex	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59, 62	LILLE : CRPV CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	crpv@chru-lille.fr
19, 23, 36, 87	LIMOGES : CRPV CHRU 2, av. Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	pharmacovigilance@chu-limoges.fr
01, 07, 26, 69, 73, 74	LYON : CRPV 162, av. Lacassagne Bt A 69424 Lyon Cedex 3	thierry.vial@chu-lyon.fr
04, 2A, 2B, 13, 84	MARSEILLE : CRPV Hôpital Salvator 249, Bd Ste-Marguerite BP 51 13274 Marseille Cedex 9	marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
11, 30, 34, 48, 66	MONTPELLIER : CRPV Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G.Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
54, 55, 57, 88	NANCY : CRPV Hôpital Central 29, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex	crpv@chu-nancy.fr
44, 85	NANTES : CRPV CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncoussu 44093 Nantes Cedex 01	pharmacovigilance@chu-nantes.fr
05, 06, 83, MONACO	NICE : CRPV Hôpital de Cimiez 4, av. Reine Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 (1, 14, 15, 16), 92	PARIS HEGP : CRPV HEGP 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	crpv.hegp@egp.aphp.fr
77, 94	PARIS HENRI MONDOR : CRPV Hôpital Henri Mondor 51, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex	pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	PARIS FERNAND-WIDAL : CRPV Hôpital Fernand Widal 200, rue du faubourg St-Denis 75475 Paris Cedex 10	pharmacovigilance.fwd@lrp.ap-hop-paris.fr
75 (5, 8, 13), 28	PARIS PITIE-SALPETRIERE : CRPV CHU Pitié-Salpêtrière 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr
75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	PARIS SAINT-ANTOINE : CRPV CHU St-Antoine 184, rue du faubourg St-Antoine 75571 Paris Cedex 12	michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 (6, 7), 91	PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL : CRPV Gpe Hospitalier Cochin - St-Vincent de Paul 82, av. Denfert Rochereau 75014 Paris	pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16, 17, 79, 86	POITIERS : CRPV CHRU Pav.Le Blaye Secteur Nord N°6 BP 577 86021 Poitiers Cedex	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
8, 10, 51, 52	REIMS : CRPV Hôpital Robert Debré Av. du Général Koenig 51092 Reims Cedex	pharmacovigilance@chu-reims.fr
22, 35	RENNES : CRPV CHRU 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9	pharmacovigilance@chu-rennes.fr
27, 76	ROUEN : CRPV CHU Hôpital Charles Nicolle 76031 Rouen Cedex	pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42	SAINT-ETIENNE : CRPV CHU Hôpital Nord Bt A Niv.0 42055 Saint-Etienne Cedex 02	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67, 68	STRASBOURG : CRPV Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg Cedex	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	TOULOUSE : CRPV CHU Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse	pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
18, 37, 41, 45	TOURS : CRPV CHRU 2, Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09	crpv@chu-tours.fr

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'effet indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.afssaps.fr, rubrique « Activités », sous-rubrique « Pharmacovigilance ».

Annexes D : Fiches de suivi médical

Fiche de demande initiale de traitement

Fiches de suivi

Fiche d'arrêt de traitement

Fiche de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse

TMC207 100 mg, comprimé Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative	
FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	Page 1/2
Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _	
NOM(3 premières lettres) - PRENOM(2 premières lettres)	

PATIENT :

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Poids (kg) : |_|_|_|_|

Sexe Homme Femme

Pathologie

- Infection pulmonaire documentée due à des souches de *M. tuberculosis* oui non
- Tuberculose extrapulmonaire compliquée ou sévère (ostéoarthrite, méningite) oui non
- Intervalle QTcF > 450 msec confirmé par ECG oui non
- Antécédents familiaux ou personnels de syndrome du QT long oui non
- Infection par le VIH oui non
- Infection par le VIH avec événements classant SIDA (autres que tuberculose) oui non

Traitements anti tuberculeux antérieurs :

médicament		durée de traitement
Isoniazide	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Rifampicine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Pyrazinamide	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Streptomycine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Ethambutol	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Amikacine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Capréomycine*	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Ethionamide*	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

médicament		durée de traitement
Cycloserine*	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Linezolid	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Thioacetazone	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Streptomycine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Lévofloxacine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Moxifloxacine	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
Autre (à préciser)		

*Disponible dans le cadre d'ATU nominatives

- Résistance à isoniazide : oui non
- Résistance à rifampicine : oui non
- Résistance aux fluoroquinolones : oui non
- Résistance aux antituberculeux injectables de 2nde ligne* oui non
- Intolérance aux antituberculeux injectables de 2nde ligne* oui non
- * (kanamycine, amikacine ou capréomycine)

Résistance à d'autres antituberculeux, préciser :

BILAN (à réaliser avant l'initiation du traitement par TMC207) :

Type d'examen	Date	Résultats
Examen clinique	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser</i> :
Radiographie pulmonaire datant de moins d'1 mois	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser</i> :
ECG	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, <i>préciser</i> :
Examen microbiologique - frottis - culture d'expectorations	.../.../... .../.../...	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> non réalisé

TMC207 100 mg, comprimé Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative	
FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	Page 2/2
Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _	
NOM(3 premières lettres) - PRENOM(2 premières lettres)	

PRESCRIPTION :

➤ **TMC207 100 mg, comprimé :**

Posologie : 400 mg une fois par jour pendant deux semaines puis 200 mg trois fois par semaine (avec au moins 48 heures entre chaque prise et sans dépasser 600 mg sur une période de 7 jours), pendant 22 semaines.

➤ **Traitements antituberculeux associés (au moins 3 antituberculeux actifs) :**

	MEDICAMENT	POSOLOGIE
1		
2		
3		

➤ **Traitements concomitants (autres que antituberculeux) :**

	MEDICAMENT	POSOLOGIE

Se référer à la section 4.5 pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses.

<p>Médecin Nom :..... Spécialité :</p>	<p>Hôpital (ville et N°tel) Cachet du service</p>
<p>Je soussigné Dr _____ m'engage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à fournir à l'Afssaps et au laboratoire JANSSEN-CILAG les fiches de suivi ainsi que, le cas échéant, la fiche d'arrêt de traitement du TMC207 - à transmettre la souche de <i>Mycobacterium</i> concernée au laboratoire du centre national de référence de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière avant le traitement et en cas de culture positive pendant le traitement - à ne débiter le traitement qu'après l'obtention du résultat d'un test de grossesse négatif pour les femmes traitées susceptibles de procréer et la mise en place d'une méthode efficace de contraception pour les hommes et les femmes traités <p style="text-align: right;">Date et signature</p>	

<p>Pharmacien Nom :..... Date et signature :</p>	<p>Hôpital (ville et N°tel) Cachet du service</p>
---	--

A transmettre avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui l'enverra par fax à l'Afssaps unité ATU au : 01 55 87 36 12
Pour toute commande de produit une copie de cette fiche devra être transmise à JANSSEN-CILAG avec copie de l'ATU nominative de l'Afssaps par fax au : 01 55 00 36.52

Fiches de suivi de traitement (S2, S4, S8, S12, S16, S20, S24)

TMC207 100 mg, comprimé	
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative	
FICHE DE SUIVI -	page 1/2
Semaine : <input type="checkbox"/> S2, <input type="checkbox"/> S4, <input type="checkbox"/> S8, <input type="checkbox"/> S12, <input type="checkbox"/> S16, <input type="checkbox"/> S20, <input type="checkbox"/> S24	
Initiales patient _ _ _ - _ _	
NOM(3 premières lettres) - PRENOM(2 premières lettres)	

Date de la visite : (jj/mm/aa)/...../.....

TRAITEMENT :

➤ **TMC207 100 mg, comprimé**

Date de la première prise (jj/mm/aa)/..../..

Posologie :.....

Posologie recommandée : 400 mg une fois par jour pendant deux semaines puis 200 mg trois fois par semaine (avec au moins 48 heures entre chaque prise et sans dépasser 600 mg sur une période de 7 jours) pendant 22 semaines

Le traitement par TMC207 a-t-il été interrompu ? Oui Non
Si oui, préciser :

Le traitement par TMC207 a-t-il été modifié ? Oui Non
Si oui, préciser :

Le traitement par TMC207 a-t-il été arrêté définitivement ? Oui Non
Si oui, compléter la fiche d'arrêt de traitement.

Contre-indication depuis la dernière visite Oui Non
Si oui, préciser :

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable grave et/ou un effet indésirable non grave ou une grossesse depuis la dernière visite? Oui Non
Si oui, lequel :

Merci de Compléter la fiche de déclaration d'effets indésirables et de notification de grossesse (cf. annexe D).

➤ **Traitements antituberculeux associés (au moins 3 antituberculeux actifs) :**

	MEDICAMENT	POSOLOGIE
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

Se référer à la section 4.5 pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses.

- Fiche d'arrêt de traitement

TMC207 100 mg, comprimé	
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative	
FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT	
Initiales patient _ _ _ - _ _ NOM(3 premières lettres) - PRENOM(2 premières lettres)	Nom du médecin :

Date de la visite (jj/mm/aa) |_|_|_|_|_|

Date de la dernière prise de TMC207 (jj/mm/aa) |_|_|_|_|_|

Motif de l'arrêt du traitement :

- Décision du patient
- Progression de la maladie
- Grossesse *
- Effet indésirable dû au TMC207 *
- Décès
- Apparition d'une contre-indication
- Fin du traitement
- Autre : (préciser)_____

* Compléter la fiche de déclaration d'effets indésirables et de notification de grossesse.

Médecin	
Nom :	Hôpital (ville et N°tel)
Spécialité :	Cachet du service
Date et signature :	

Pharmacien	
Nom :	Hôpital (ville et N°tel)
Date et signature :	Cachet du service

**A TRANSMETTRE AVEC LA DERNIERE FICHE DE SUIVI AU PHARMACIEN DE L'ETABLISSEMENT QUI TRANSMETTRA
A JANSSEN-CILAG par fax au N°01 55 00 36.52**

– Fiche de déclaration des effets indésirables et de notification de grossesse

Fiche de déclaration des effets indésirables et de notification de grossesse (suite)

Rapport initial
 Rapport de suivi

Initiales du patient: _____

(Nom) (Prénom)

Patient	Sexe <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme	Taille : <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="padding-left: 5px;">(cm)</td> </tr> </table>				(cm)	Poids : <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="padding-left: 5px;">(kg)</td> </tr> </table>				(kg)	Date de naissance <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> </tr> </table>									j	j	m	m	a	a	a	a
			(cm)																									
			(kg)																									
j	j	m	m	a	a	a	a																					

Type de déclaration	Décès <input type="checkbox"/> Si oui, date de décès (jj/mm/aa) __ __ __ Cause du décès..... Une autopsie a-t-elle été menée? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (Si oui, joindre une copie du rapport si possible)	Grossesse <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Inconnue Date des dernières règles (jj/mm/aa) __ __ __ Date estimée de l'accouchement (jj/mm/aa) : __ __ __	Autre <input type="checkbox"/> Si oui, veuillez préciser:
----------------------------	--	--	---

Diagnostic	Effet indésirable :	Effet indésirable :	Effet indésirable :																																				
Début	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> </tr> </table>							j	j	m	m	a	a	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> </tr> </table>							j	j	m	m	a	a	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td> </tr> </table>							j	j	m	m	a	a
j	j	m	m	a	a																																		
j	j	m	m	a	a																																		
j	j	m	m	a	a																																		
Sévérité	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Sévère																																				
Grade	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4																																				
Relation avec le TMC-207	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Relation douteuse <input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Relation douteuse <input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Relation douteuse <input type="checkbox"/> Certaine <input type="checkbox"/> Possible																																				
Autre relation	<input type="checkbox"/> Autre (précisez) :	<input type="checkbox"/> Autre (précisez) :	<input type="checkbox"/> Autre (précisez) :																																				

Fiche de déclaration des effets indésirables et de notification de grossesse (suite)

Rapport initial
 Rapport de suivi

Initiales du patient : _____

(Nom) (Prénom)

Evolution	<input type="checkbox"/> Evolution inconnue <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle Date de guérison: <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td></tr></table> <input type="checkbox"/> Non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet							j	j	m	m	a	a	<input type="checkbox"/> Evolution inconnue <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle Date de guérison: <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td></tr></table> <input type="checkbox"/> Non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet							j	j	m	m	a	a	<input type="checkbox"/> Evolution inconnue <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle Date de guérison: <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">j</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">m</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td><td style="text-align: center; font-size: 8px;">a</td></tr></table> <input type="checkbox"/> Non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet							j	j	m	m	a	a
j	j	m	m	a	a																																		
j	j	m	m	a	a																																		
j	j	m	m	a	a																																		

	L'effet est-il grave ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, cochez les cases ci-dessous :
Critère de gravité	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation date (jj/mm/aa) __ __ __ <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Autre situation médicalement significative <input type="checkbox"/> Anomalie/malformation congénitale	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation date (jj/mm/aa) __ __ __ <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Autre situation médicalement significative <input type="checkbox"/> Anomalie/malformation congénitale

	Traitement	Dose/Unité Lot N°	Posologie	Voie	Date de début	Date d'arrêt	Indication
Médicament(s) suspecté(s)							

Fiche de déclaration des effets indésirables et de notification de grossesse (suite)

<input type="checkbox"/> Rapport initial <input type="checkbox"/> Rapport de suivi	Initiales du patient :	<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> </tr> </table> (Nom)				<table border="1" style="width:100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> </tr> </table> (Prénom)			

	Traitement	Dose/Unité	Posologie	Voie	Date de début	Date d'arrêt	Indication
Traitement(s) concomitant(s)							

Arrêt Réintroduction	Le TMC207 a-t-il été arrêté ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Le TMC207 a-t-il été réintroduit ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Disparition de l'effet après l'arrêt du TMC207 ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Réapparition de l'effet après réintroduction du TMC207 ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Antécédents médicaux	<p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
-----------------------------	--

Notificateur	Nom du notificateur:															
	Signature : Date : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <tr> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> <td style="width:20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">j</td> <td align="center">j</td> <td align="center">m</td> <td align="center">m</td> <td align="center">a</td> <td align="center">a</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>									j	j	m	m	a	a	
j	j	m	m	a	a											