

## Summarized Information\_English

Product Name	Tolvaptan
Active substance	Tolvaptan
Indication and conditions of use	<p>To continue treatment of children and adolescent patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) who:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Successfully participated in and completed the 156-12-298 clinical trial</li> <li>• Are not eligible for participation in a clinical trial with tolvaptan and/or treatment of ADPKD</li> <li>• Cannot be satisfactorily treated with an approved or commercially available alternative treatment</li> </ul>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participated in and successfully completed protocol 156-12-298</li> <li>• At screening, have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <math>\geq 20</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• Willingness and ability to provide informed assent/consent; understand the requirements of participation in the program, and can comply with the program and safety-related data collection processes</li> <li>• Not eligible for participation in a clinical trial with tolvaptan and/or treatment of ADPKD</li> <li>• Cannot be satisfactorily treated with an approved or commercially available alternative treatment</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Females who are breast-feeding or who have a positive pregnancy test result or wish to become pregnant prior to receiving tolvaptan (OPC-41061).</li> <li>• Sexually active males or females of childbearing potential who do not agree to practice adequate birth control methods during the program</li> <li>• Elevated liver enzymes and/or signs or symptoms of liver injury prior to initiation of treatment that meets the requirements for permanent discontinuation of tolvaptan (OPC-41061), as defined in Section 4 of the protocol</li> <li>• Has any medical condition (eg, volume depletion, anuria, hypernatremia, developed hypersensitivity to tolvaptan, etc.) that, in the opinion of the treating physician, could interfere with inclusion of the patient in the program</li> <li>• Patient is unable to perceive or respond to thirst</li> </ul>
<p>Duration of the program</p>	<p>This medical need program should begin as soon as FAMHP approval has been received. The overall duration for this programme in child and adolescent patients is until the child or adolescent reaches 18 years of age and can transition to commercially available product of tolvaptan as permitted by regulations.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The treating physician or designee will complete and submit the Patient Access Form to initiate the patient's drug shipment.</p> <p>The request is submitted to the Responsible Physician for review and approval. If approved, the Responsible Physician will notify the treating physician or designee and he/she will confirm the tolvaptan order to Otsuka through their partner, Clinigen Group, who will manage the distribution of tolvaptan to the treating physician or designee. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7 days. The treating physician or designee will be responsible for the provision of tolvaptan to the patient.</p>

<p>Responsible of the program</p>	<p>Otsuka Pharmaceutical Development &amp; Commercialization, Inc.          2440 Research Boulevard          Rockville, Maryland 20850, USA</p> <p><i>Responsible Physician:</i>          Dr. Laure Collard          CHU du Sart-Tilman          Avenue de l'hôpital, 1          4000 Belgique</p> <p>laure.collard@chuliege.be</p> <p>For questions related to the drug supply:          Clinigen Group Customer Services          Tel: +32 2 200 86 79          Fax: +32 2 200 86 80  <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be destroyed by the physician or designee in accordance with standard procedures as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Tolvaptan is a study medicine that causes loss of body water in the urine. This can lead to side effects such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• thirst</li> <li>• dry mouth</li> <li>• increased urination</li> <li>• headache</li> <li>• dizziness</li> <li>• tiredness</li> <li>• trouble sleeping</li> <li>• changes in the level of certain substances in the blood (like creatinine or potassium)</li> <li>• decrease or increase of blood pressure</li> <li>• constipation</li> <li>• diarrhea</li> <li>• decreased appetite</li> <li>• nausea</li> <li>• vomiting</li> </ul> <p>Some patients have experienced other side effects during clinical trials for tolvaptan in ADPKD for adults thought it is not known if they were caused by the study medication; these side effects include the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• irregular heartbeat,</li> <li>• indigestion,</li> <li>• swollen belly (abdominal distension),</li> <li>• heartburn,</li> <li>• flu,</li> <li>• infection of the stomach and intestines,</li> <li>• infection of the airways (bronchitis),</li> <li>• viral infection,</li> <li>• sinus infection,</li> <li>• fever,</li> <li>• ear infection,</li> <li>• sore throat,</li> <li>• migraine,</li> <li>• bruising,</li> <li>• blood in urine,</li> <li>• painful or difficult urination,</li> <li>• weight loss,</li> <li>• weight gain,</li> <li>• increased proteins produced by the liver,</li> <li>• blood uric acid increased,</li> <li>• increased uric acid in the joints (gout),</li> <li>• buildup of acid in the body,</li> <li>• loss of total body water (dehydration),</li> </ul>
---	---

- Vitamin D deficiency,
- joint pain and muscle pain,
- muscle spasms,
- neck pain, bone pain, pain in extremities, pain and discomfort in the belly, mouthpain,
- discomfort in the upper abdomen or back and sides,
- ligament sprain,
- low red blood cells or hemoglobin (anemia),
- depression and anxiety,
- weakness,
- decline in the way the kidney works (renal impairment),
- patchy hair loss (alopecia),
- toothache,
- seasonal allergy,
- dry skin, rash, and itching

Some patients have experienced other side effects, but it is not known if they were caused by the study medication. These side effects are:

- blood bilirubin increased, increased blood sugar, blood sodium increased,
- change in taste,
- dizziness when moving the head or after exercise,
- hives, rash,
- increased urine output,
- abnormal function of the liver, liver injury,
- severe allergic reaction,
- temporary loss of consciousness (syncope),
- increased liver enzymes (transaminases increased)

Nom du médicament	Tolvaptan
Nom de la substance active	Tolvaptan
Indication et conditions d'utilisation	<p>Poursuivre le traitement des enfants et adolescents atteints de polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ont participé avec succès et ont terminé l'essai clinique 156-12-298</li> <li>• Ne sont pas éligibles pour participer à un essai clinique portant sur le tolvaptan et/ou un traitement de la PKRAD</li> </ul> <p>Ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante avec un traitement alternatif approuvé ou disponible dans le commerce</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A participé et a complété avec succès le protocole 156-12-298</li> <li>• Lors du dépistage, avoir un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Volonté et capacité de fournir un assentiment / consentement éclairé ; comprendre les exigences de participation au programme et être en mesure de se conformer au programme et aux processus de collecte de données liés à l'innocuité</li> <li>• Non éligibles pour participer à un essai clinique portant sur le tolvaptan et/ou un traitement de la PKRAD</li> <li>• Ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante avec un traitement alternatif approuvé ou disponible dans le commerce</li> </ul> <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femmes qui allaitent ou dont le résultat du test de grossesse est positif ou qui souhaitent devenir enceintes avant de recevoir le tolvaptan (OPC-41061).</li> <li>• Hommes ou femmes sexuellement actifs en âge de procréer qui n'acceptent pas de pratiquer des méthodes de contraception adéquates pendant le programme</li> <li>• Taux élevés d'enzymes hépatiques et/ou signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'instauration du traitement répondant aux exigences d'arrêt définitif du tolvaptan (OPC-41061), telles que définies à la section 4 du protocole</li> <li>• Affection médicale (ex : déplétion volémique, anurie, hypernatrémie, hypersensibilité développée au tolvaptan, etc.) qui, de l'avis du médecin traitant, pourrait interférer avec l'inclusion du patient dans le programme</li> <li>• Incapacité de percevoir ou de répondre à la soif</li> </ul>
Durée	<p>Ce programme médical d'urgence doit débuter dès l'approbation de l'AFMPS. Chez les enfants et les adolescents, ce programme se poursuit jusqu'à ce que l'enfant ou l'adolescent atteigne l'âge de 18 ans et puisse passer à un produit de tolvaptan disponible dans le commerce, conformément à la réglementation.</p>

Conditions de distribution	<p>Le médecin traitant ou délégué remplira et soumettra le formulaire d'accès du patient afin d'engager le transfert des médicaments du patient.</p> <p>La demande est soumise au médecin responsable pour examen et approbation. Si la demande est approuvée, le médecin responsable en informera le médecin traitant ou délégué et il/elle confirmera la commande de tolvaptan à Otsuka via leur associé, Clinigen Group, qui contrôlera la distribution de tolvaptan au médecin traitant ou délégué. Le médicament sera livré à la pharmacie hospitalière dans un délai de 7 jours. Le médecin traitant sera responsable de l'approvisionnement du patient en tolvaptan.</p>
----------------------------	---

<p>Responsable</p>	<p>Otsuka Pharmaceutical Development &amp; Commercialization, Inc.          2440 Research Boulevard          Rockville, Maryland 20850, États-Unis</p> <p><i>Médecin responsable :</i>          Dr. Laure Collard          CHU du Sart-Tilman          Avenue de l'hôpital, 1          4000 Belgique</p> <p>laure.collard@chuliege.be</p> <p>Pour toute question liée à l'approvisionnement en médicaments :          Clinigen Group Customer Services          Tél: +32 2 200 86 79          Fax : +32 2 200 86 80  <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit par le médecin ou délégué, conformément aux procédures établies, le plus rapidement possible suivant l'interruption de la participation du patient au programme médical d'urgence. Le médicament fourni suite à une demande pour patient seul dans le cadre du programme médical d'urgence ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>



<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Le tolvaptan est un médicament à l'étude provoquant une perte d'eau corporelle dans les urines. Cela peut entraîner les effets secondaires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soif</li> <li>• bouche sèche</li> <li>• augmentation de la miction</li> <li>• maux de tête</li> <li>• vertige</li> <li>• fatigue</li> <li>• troubles du sommeil</li> <li>• modifications des taux de certaines substances dans le sang (comme la créatinine ou le potassium)</li> <li>• élévation ou baisse de la tension artérielle</li> <li>• constipation</li> <li>• diarrhée</li> <li>• perte d'appétit</li> <li>• nausées</li> <li>• vomissements</li> </ul> <p>Certains patients ont présenté d'autres effets secondaires au cours des essais cliniques sur le tolvaptan dans la PKRAD chez les adultes, on ne sait pas s'ils ont été causés par le médicament à l'étude; ces effets secondaires comprennent les suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rythme cardiaque irrégulier,</li> <li>• indigestion,</li> <li>• ventre ballonné(distension abdominale)</li> <li>• brûlure d'estomac,</li> <li>• grippe,</li> <li>• infection gastro-intestinale,</li> <li>• infection des voies respiratoires (bronchite),</li> <li>• infection virale,</li> <li>• infection des sinus,</li> <li>• fièvre,</li> <li>• infection de l'oreille,</li> <li>• angine,</li> <li>• migraine,</li> <li>• contusion,</li> <li>• présence de sang dans les urines,</li> <li>• miction difficile ou douloureuse,</li> <li>• perte de poids,</li> <li>• prise de poids,</li> <li>• augmentation de la quantité de protéines produites par le foie,</li> <li>• élévation du taux d'acide urique dans le sang,</li> <li>• élévation du taux d'acide urique dans les articulations (goutte),</li> <li>• accumulation d'acide dans l'organisme,</li> <li>• diminution de l'eau corporelle totale (déshydratation),</li> </ul>
--	---

- carence en vitamine D,
- douleur articulaire et douleur musculaire,
- spasmes musculaires,
- douleur à la nuque, ostéalgie, douleur dans les extrémités, douleur et gêne au niveau du ventre, douleur buccale,
- gêne au niveau de la partie supérieure de l'abdomen ou du dos et des côtés,
- entorse du ligament,
- faible taux de globules rouges ou hémoglobines (anémie),
- dépression et anxiété,
- affaiblissement,
- détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale),
- chute de cheveux (alopécie),
- mal de dents,
- allergie saisonnière,
- peau sèche, éruption cutanée et démangeaison

Certains patients ont subi d'autres effets secondaires, mais il n'est pas possible de savoir s'ils ont été causés par le médicament à l'étude. Ces effets secondaires sont :

- élévation du taux de bilirubine dans le sang, hyperglycémie, élévation du taux de sodium dans le sang,
- altération du goût,
- vertige lors de mouvement de la tête ou après avoir fait de l'exercice,
- urticaire, éruption cutanée,
- augmentation de la diurèse,
- fonction hépatique anormale, lésion hépatique,
- réaction allergique grave,
- perte de connaissance de courte durée (syncope),
- élévation du taux des enzymes hépatiques, (élévation du taux de transaminases)

Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Tolvaptan
Naam actieve substantie	Tolvaptan
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Om de behandeling van kinderen en adolescenten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) verder te zetten die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• met succes hebben deelgenomen aan de klinische studie met nummer 156-12-298 en deze hebben voltooid</li> <li>• niet in aanmerking komen voor deelname aan een klinische studie met tolvaptan en/of behandeling van ADPKD</li> </ul> <p>niet naar tevredenheid behandeld kunnen worden met een goedgekeurde of commercieel beschikbare alternatieve behandeling</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hebben deelgenomen aan protocol 156-12-298 en dit met succes hebben voltooid</li> <li>• Bij de screening een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <math>\geq 20</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• Bereid zijn en in staat zijn om geïnformeerde instemming/toestemming te geven; de vereisten voor deelname aan het programma begrijpen, en kunnen voldoen aan het programma en de procedures voor het verzamelen van veiligheidsgegevens</li> <li>• Niet in aanmerking komen voor een klinische studie met tolvaptan en/of behandeling van ADPKD</li> <li>• Niet naar tevredenheid behandeld kunnen worden met een goedgekeurde of commercieel beschikbare alternatieve behandeling</li> </ul> <p>Exclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vrouwen die borstvoeding geven of positief reageren op een zwangerschapstest of die zwanger wensen te worden voordat ze tolvaptan (OPC-41061) ontvangen.</li> <li>• Seksueel actieve mannen of vrouwen op vruchtbare leeftijd die niet akkoord gaan om adequate voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens het programma</li> <li>• Verhoogde leverenzymen en/of tekenen of symptomen van leverletsel vóór de opstart van de behandeling die voldoen aan de vereisten voor permanente stopzetting van tolvaptan (OPC-41061), zoals bepaald in Deel 4 van het protocol</li> <li>• Een medische aandoening (bijv. volumedepletie, anurie, hypernatremie, hypergevoeligheid ontwikkeld voor tolvaptan, enz.) hebben die, volgens de behandelende arts de opname van de patiënt in het programma in de weg kan staan</li> <li>• De patiënt is niet in staat om dorst op te merken of erop te reageren</li> </ul>

Looptijd	Dit medische noodprogramma dient te starten zodra de FAMHP-toestemming ontvangen is. De totale duur van dit programma bij kinderen en adolescenten duurt totdat het kind of de adolescent 18 jaar wordt en kan overschakelen op het commercieel beschikbare product van tolvaptan zoals toegestaan in de voorschriften.
Distributievoorwaarden	De behandelend arts of vertegenwoordiger zal het toegangsformulier van de patiënt invullen en indienen om de verzending van het geneesmiddel voor de patiënt te starten. Het verzoek wordt naar de verantwoordelijke arts gestuurd ter beoordeling en goedkeuring. Indien goedgekeurd, zal de verantwoordelijke arts de behandelend arts of zijn/haar vertegenwoordiger op de hoogte brengen en hij/zij zal de bestelling van tolvaptan bij Otsuka bevestigen via hun partner, Clinigen Group, die de distributie van tolvaptan naar de behandelend arts of vertegenwoordiger zal beheren. De medicatie zal aan de ziekenhuisapotheek worden geleverd binnen de 7 dagen. De behandelend arts of vertegenwoordiger zal verantwoordelijk zijn om tolvaptan aan de patiënt te verstrekken.
Verantwoordelijke	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. 2440 Research Boulevard Rockville, Maryland 20850, USA  <i>Verantwoordelijke arts:</i> Dr. Laure Collard CHU du Sart-Tilman Avenue de l'hôpital, 1 4000 Luik België  laure.collard@chuliege.be  Voor vragen in verband met de levering van het geneesmiddel: Clinigen Group Klantendienst Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle ongebruikte medicatie dient vernietigd te worden door de arts of vertegenwoordiger in overeenstemming met de standaardprocedures, zo snel mogelijk nadat de patiënt het medisch noodprogramma heeft verlaten. De medicatie geleverd op verzoek van een individuele patiënt in het kader van een medisch noodprogramma, mag uitsluitend gebruikt worden voor die specifieke patiënt.

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Tolvaptan is een studiegeneesmiddel dat zorgt voor verlies van lichaamsvocht via de urine. Dit kan leiden tot bijwerkingen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorst</li> <li>• droge mond</li> <li>• meer plassen</li> <li>• hoofdpijn</li> <li>• duizeligheid</li> <li>• vermoeidheid</li> <li>• moeite met slapen</li> <li>• veranderingen in het niveau van bepaalde substanties in het bloed (zoals kreatinine of kalium)</li> <li>• afname of toename van de bloeddruk</li> <li>• constipatie</li> <li>• diarree</li> <li>• minder eetlust</li> <li>• misselijkheid</li> <li>• braken</li> </ul> <p>Sommige patiënten hebben andere bijwerkingen ondervonden tijdens klinische onderzoeken met tolvaptan bij ADPKD voor volwassenen, dachten dat het niet bekend is of ze werden veroorzaakt door de onderzoeksmedicatie; deze bijwerkingen zijn onder meer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• onregelmatige hartslag,</li> <li>• indigestie,</li> <li>• opgezette buik (abdominale distensie),</li> <li>• maagzuur,</li> <li>• griep,</li> <li>• infectie van de maag en darmen,</li> <li>• infectie van de luchtwegen (bronchitis),</li> <li>• virale infectie,</li> <li>• sinusinfectie,</li> <li>• koorts,</li> <li>• oorinfectie,</li> <li>• zere keel,</li> <li>• migraine,</li> <li>• blauwe plekken,</li> <li>• bloed in de urine,</li> <li>• pijnlijk of moeilijk plassen,</li> <li>• gewichtsverlies,</li> <li>• gewichtstoename,</li> <li>• meer aanmaak van eiwitten door de lever,</li> <li>• hoger urinezuurgehalte in het bloed,</li> <li>• meer opbouw van urinezuur in de gewrichten (jicht),</li> <li>• opbouw van zuur in het lichaam,</li> <li>• verlies van totaal lichaamsvocht (dehydratie),</li> </ul>
---	--

- Vitamine D-deficiëntie,
- gewrichtspijn en spierpijn,
- spierskramp,
- nekpijn, botpijn, pijn in de extremiteiten, pijn en ongemak in de buik, pijn in de mond,
- ongemak in de bovenbuik of rug en flanken,
- verrekking ligamenten,
- laag gehalte rode bloedcellen of hemoglobine (anemie),
- depressie en angst,
- zwakte,
- afname van de werking van de nieren (nierinsufficiëntie),
- haarverlies in plukken (alopecia),
- tandpijn,
- seizoensallergie,
- droge huid, huiduitslag en jeuk

Sommige patiënten hebben andere bijwerkingen ervaren maar het is niet bekend of deze werden veroorzaakt door het studiegeneesmiddel. Deze bijwerkingen zijn:

- hogere bilirubinewaarde in het bloed, hogere bloedsuikerspiegel, hoger natriumgehalte in het bloed,
- verandering in smaak,
- duizeligheid bij het bewegen van het hoofd of na inspanning,
- netelroos, huiduitslag,
- meer urineproductie,
- abnormale werking van de lever, leverletsel,
- ernstige allergische reactie,
- tijdelijk bewustzijnsverlies (syncope),
- verhoogde leverenzymen (hogere transaminasen)