

PRESSMEDDELANDE

Stockholm, Sverige och Dublin, Irland 7 december 2016

Sobi™ och Horizon Pharma sluter femårigt distributionsavtal för Ravicti® och Ammonaps® utanför USA

[Swedish Orphan Biovitrum AB \(publ\)](#) (Sobi™) och Horizon Pharma plc (NASDAQ: HZNP) ("Horizon") meddelar idag att företagen slutit ett femårigt distributionsavtal för Ravicti® (glycerolfenylbutyrat) i vissa europeiska länder, inklusive Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Italien och Spanien och för Ammonaps® (natriumfenylbutyrat) i motsvarande europeiska länder och vissa länder i Mellanöstern. Sobi kommer under avtalet att inneha exklusiva rättigheter för marknadsföring, försäljning och distribution för de två läkemedlen inom angivna områden till och med 31 december 2021. Horizon kommer att ha rättigheten att avsluta avtalet efter två år enligt vissa fördefinierade termineringsbetalningar. Sobi distribuerar för närvarande Ravicti i vissa länder i Mellanöstern och Ammonaps i vissa europeiska länder och Mellanöstern.

Ravicti och Ammonaps är godkända av EU-kommissionen för långtidsbehandling av rubbningar i ureacykeln (UCD).

"Vi är glada över att kunna fortsätta bygga på vår framgångsrika relation med Horizon Pharma och fortsätta förse personer som lever med UCD läkemedelsbehandling" säger Alan Raffensperger, Chief Operating Officer på Sobi och fortsätter: "Distributionsavtalet ger oss möjligheten att använda vår djupa kompetens och omfattande erfarenhet inom UCD-området. Vårt huvudfokus nu är att genomföra aktiviteter för att försäkra oss om att patienter får tillgång till behandling med Ravicti och målet är att lansera Ravicti i Europa under 2017."

"Sobi har varit en betrodd partner i Europa och Mellanöstern under de senaste tre åren", säger Françoise de Craecker, group vice president och general manager, EMEA, orphan business unit, Horizon Pharma plc " Vi tror att Sobis nuvarande distribution av Ammonaps på ett unikt sätt kvalificerar sig för att effektivt förse Ravicti till personer som lever med UCDs i Europa."

Om Ravicti®

Ravicti är godkänt för användning i alla 28 medlemsländer i EU och i tre medlemsländer inom EEA (European Economic Area) som ett kvävebindande läkemedel för långtidsbehandling av vuxna och barn över 2 månaders ålder och som har UCD som inte kan kontrolleras enbart av proteinreducerad kost och/eller aminosyratillskott.

Viktig säkerhetsinformation

BEGRÄNSNINGAR FÖR ANVÄNDNING:

- Ravicti är inte godkänd för behandling av akut hyperammonemia hos patienter med UCDs eftersom mer snabbverkande insatser är avgörande för att minska ammoniaknivåer i plasma akut
- Säkerheten och effekten av Ravicti för behandling av patienter med brist på N-acetylglutamatsyntas (NAGS) och CITRIN (citrullinemi type 2) har inte fastställts.
- Användning av Ravicti hos patienter <2 månaders ålder rekommenderas inte eftersom säkerhet och effekt för Ravicti i denna åldersgrupp inte har fastställts.

KONTRAIKATIONER

- Överkänslighet mot den aktiva substansen.
- Behandling av akut hyperammonemi.

VARNING OCH FÖRSIKTIGHET:

- Fenylättiksyra (PAA), Ravictis huvudmetabolit, kan vara toxisk vid nivåer ≥ 500 $\mu\text{g/ml}$. Ravictidosen bör sänkas vid symtom på neurotoxicitet, såsom kräkningar, illamående, huvudvärk, somnolens, förvirring eller sömnhet utan hög ammoniaknivå eller interkurrent sjukdom.
- Låga nivåer av eller avsaknad av bukspottkörtelenzymer eller tarmsjukdom som leder till fettmalabsorption kan leda till nedsatt eller ingen spjälkning av RAVICTI och/eller absorption av fenylbutyrat och nedsatt kontroll av ammoniaknivåerna i plasma. Ammoniaknivåerna bör övervakas noggrant.
- Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns en begränsad mängd data från användningen av glycerolfenylbutyrat till gravida kvinnor. Glycerolfenylbutyrat rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.
- Det är ökänt om glycerolfenylbutyrat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med glycerolfenylbutyrat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

BIVERKNINGAR:

- Bedömningen av biverkningar baserades på exponering i 114 UCD-patienter (65 vuxna samt 49 barn i åldern 2 månader till 17 år) med brist på CPS, OTC, ASS, ASL, ARG eller HHH i 4 kortsiktiga och 3 långsiktiga kliniska studier, där 90 patienter slutförde 12 månaders varaktighet (genomsnittlig exponering = 51 veckor).
- I början av behandlingen kan buksmärta, illamående, diarré och/eller huvudvärk uppstå. Dessa reaktioner försvinner vanligen inom några dagar även om behandlingen fortsätter. De oftast rapporterade biverkningarna (>5 %) under behandling med glycerolfenylbutyrat var diarré, gasbildning och huvudvärk (8,8 % vardera); minskad aptit (7,0 %), kräkningar (6,1 %); samt trötthet, illamående och onormal hudlukt (5,3 % vardera).

LÄKEMEDELSINTERAKTIONER:

- Samtidig användning av läkemedel med känd lipashämmande effekt, ska ges med försiktighet eftersom glycerolfenylbutyrat hydrolyseras genom spjälkning till fenylbutyratsyra och glycerol. Detta kan vara förknippat med ökad risk för läkemedelsinteraktioner med lipashämmare och med lipas som ingår i terapier för bukspottkörtelenzymsättning.
- En potentiell effekt på enzymet CYP2D6 kan inte uteslutas och försiktighet rekommenderas för patienter som får läkemedel som är CYP2D6-substrat.
- Glycerolfenylbutyrat och/eller dess metaboliter, PAA och PBA, har påvisats vara svaga inducerare av enzymet CYP3A4 in vivo. In vivo-exponering för glycerolfenylbutyrat har lett till en minskning av den systemiska exponeringen för midazolam med cirka 32 % och till en ökad exponering för 1-hydroxymetaboliten av midazolam, vilket tyder på att steady state-dosering av glycerolfenylbutyrat leder till CYP3A4-inducering. Potentialen för interaktion mellan glycerolfenylbutyrat som en CYP3A4-inducerare och de produkterna som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4-vägen är möjlig. De terapeutiska effekterna och/eller metabolitnivåerna för läkemedel, inklusive vissa orala preventivmedel, som är substrat för detta enzym kan därför minska och deras fulla effekter kan inte garanteras, efter samtidig administrering med glycerolfenylbutyrat.
- Kortikosteroider, valproinsyra, haloperidol och probenecid kan ha potential att påverka ammoniaknivåerna.

Om Ammonaps®

Ammonaps (natriumfenylbutyrat) är indicerat som adjuvant terapi vid långtidsbehandling av rubbningar i ureaomsättningen (UCD). UCD är en grupp allvarliga sjukdomstillstånd där patienterna lider av brist på de enzymer som krävs för att avlägsna ammoniak från blodomloppet.

Ammonaps används för att minska nivåerna av ammoniak och glutamin i blodet. Ammonaps används tillsammans med andra behandlingar och specialkost vid långtidsbehandling av patienter med ureacykelrubbningar då det finns brist på ett eller flera av följande enzymer: karbamylfosfatsyntetas, ornitintranskarbamylas eller argininsuccinatsyntetas. Ammonaps är indicerat hos alla patienter med neonatal debut av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med sen sjukdomsdebut (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnads månaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

Viktig säkerhetsinformation

KONTRAIKATIONER

- Graviditet
- Amning
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne

VARNING OCH FÖRSIKTIGHET:

- Ammonaps tablett bör inte användas av patienter med dysfagi på grund av en potentiell risk för esofagussår om tabletterna inte snabbt kommer ner i magsäcken.
- Varje Ammonaps tablett innehåller 62 mg (2,7 mmol) natrium, motsvarande 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dygnsdosen. Ammonaps ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention
- Ammonaps granulat innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyrat, motsvarande 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dygnsdosen. Ammonaps ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.
- Eftersom metabolism och utsöndring av natriumfenylbutyrat sker via lever och njurar, ska Ammonaps användas med försiktighet hos patienter med lever- eller njurinsufficiens.
- Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.
- Trots behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati inträffa hos ett antal patienter.
- Ammonaps rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi, vilket är ett akut medicinskt tillstånd.
- Om barn inte kan svälja tabletterna, rekommenderas att använda Ammonaps granulat istället

BIVERKNINGAR:

- I kliniska studier med Ammonaps, upplevde 56 % av patienterna minst en biverkning och 78 % av dessa biverkningar bedömdes inte vara relaterade till Ammonaps.
- Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen.

LÄKEMEDELSINTERAKTIONER:

- Samtidig tillförsel av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade metaboliten av natriumfenylbutyrat.
- Rapporten om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprötein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. Tätare kontroller av ammoniaknivåerna i plasma rekommenderas när dessa läkemedel måste användas.

Om Sobi™

Sobi är ett internationellt läkemedelsföretag inriktat på sällsynta sjukdomar. Sobis uppdrag är att utveckla och tillhandahålla innovativa behandlingar och tjänster som ger patienter ett bättre liv. Produktportföljen fokuserar främst på hemofili, inflammationssjukdomar och genetiska sjukdomar. Sobi marknadsför även en portfölj med specialist- och sällsynta läkemedel i Europa, Mellanöstern, Nordafrika och Ryssland på uppdrag av olika partnerföretag. Sobi är en pionjär inom bioteknologi med stort kunnande inom proteinteknik och produktion av biologiska läkemedel. Intäkterna uppgick 2015 till 3,2 miljarder kronor och antalet anställda var cirka 700. Aktien (STO: SOBI) är noterad på Nasdaq Stockholm. Ytterligare information finns på www.sobi.com.

Om Horizon Pharma plc

Horizon Pharma plc är ett biofarmaceutiskt företag som fokuserar på att förbättra livet för patienter genom att identifiera, utveckla, förvärva och kommersialisera differentierade och tillgängliga läkemedel som adresserar otillfredsställda behov. Företaget marknadsför 11 produkter inom sina affärsområden; sällsynta läkemedel, reumatologi och primärvård. För mer information, besök www.horizonpharma.com. Följ [@HZNPplc](https://twitter.com/HZNPplc) på Twitter eller besök karriär på vår [LinkedIn](#)-sida.

Framåtblickande uttalanden

Detta pressmeddelande innehåller framåtblickande uttalanden, inklusive uttalanden om de potentiella fördelarna som kan härledas från distributionsavtalet mellan Horizon Pharma och Sobi, och planerar den förväntade tidpunkten för lanseringen av Ravicti i Europa. Dessa framåtblickande uttalanden är baserade på ledningens förväntningar och antaganden som från och med dagen för detta pressmeddelande, och faktiska resultat kan skilja sig väsentligt från dem i dessa framåtblickande uttalanden som en följd av olika faktorer. Dessa faktorer inkluderar risker som att distributionsavtalet sägs upp i förtid, att någondera parten inte uppfyller sina skyldigheter enligt distributionsavtalet, att adekvat prissättning och subvention för Ravicti i Europa är inte tillgänglig, och de faktorer som beskrivs i Horizon Pharma:s dokument till *United States Securities and Exchange Commission*, inklusive de som diskuteras under rubriken "Riskfaktorer" i dessa anmälningar. Framåtriktade uttalanden talar endast per dagen för detta pressmeddelande och Horizon åtar sig inte någon skyldighet att uppdatera eller revidera dessa uttalanden, förutom vad som kan krävas enligt lag.

För mer information, vänligen kontakta:

Media relations

Linda Holmström, Senior Communications Manager
T: + 46 708 73 40 95, + 46 8 697 31 74
linda.holmstrom@sobi.com

Horizon Pharma-kontakt:

Media
Geoff Curtis
Senior Vice President, Corporate Communications
media@horizonpharma.com

Investor relations

Jörgen Winroth, Vice President, Head of Investor Relations
T: +1 347-224-0819, +1 212-579-0506, +46 8 697 2135
jorgen.winroth@sobi.com

Investor relations

Tina Ventura
Senior Vice President, Investor Relations
Investor-relations@horizonpharma.com