

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9
DK-2500 Valby, København
CVR-nummer: 56759913

Tlf. +45 36 30 13 11
Fax +45 36 43 82 62

E-mail investor@lundbeck.com
www.lundbeck.com

Selskabsmeddelelse

FDA accepterer Otsuka Pharmaceutical og Lundbecks supplerende lægemiddelansøgning vedrørende af Abilify Maintena® (aripiprazol)

Valby, Danmark og Princeton, New Jersey, USA, 30. april 2014 - H. Lundbeck A/S (Lundbeck) og Otsuka America Pharmaceutical, Inc. (OAPI) annoncerede i dag, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har accepteret at gennemgå en ansøgning udvidelse af indikation (sNDA - supplemental New Drug Application) for den foreslåede udvidede etikettering af Abilify Maintena (aripiprazol) til forlænget frigørelse af en injicerbar suspension til støtte for bredere anvendelse af lægemidlet til behandling af patienter i den akutte fase af skizofreni. Under den amerikanske lov om brugerbetaling af receptpligtige lægemidler, Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), har FDA fastsat en tilsigtet dato den 7. december 2014 til færdiggørelse af gennemgangen.

Ansøgningen er baseret på et 12 ugers forsøg med patienter med skizofreni, som var indlagt og oplevede en akut forværring af symptomerne. Forsøget viste effektivitet for det primære slutpunkt af Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ved den samlede score ($p < 0,0001$). Data viste, at Abilify Maintena også var effektiv på det vigtigste sekundære slutpunkt af Clinical Global Impressions - Severity (CGI-S score, $p < 0,0001$). De hyppigst uønskede bivirkninger, der er rapporteret af patienter, der får Abilify Maintena, var vægtøgning, hovedpine og akatisi. De samlede forsøgsresultater er indsendt til offentliggørelse i et videnskabeligt tidsskriftⁱ.

Om Abilify Maintena (aripiprazol)

Abilify Maintena (aripiprazol) til forlænget frigørelse af en injicerbar suspension er indiceret til behandling af skizofreni. Effektiviteten er blevet vist i to dobbeltblindede, randomiserede fase III-studier hos patienter med skizofreni. Det er den første og eneste månedlige injektion med en dopamin D₂ partiel agonist, og blev godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) den 28. februar 2013^{ii,iii} og af Europa Kommissionen d. 21. november 2013. I Europa er Abilify Maintena godkendt til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter stabiliseret med oral aripiprazole.

Abilify Maintena, et atypisk antipsykotikum, er en IM depotformulering af aripiprazol. Det er et sterilt frysetørret pulver, som, når det rekonstitueres med sterilt vand til injektion, danner en injicerbar suspension, som kan indgives månedligt. Efter den første injektion med Abilify Maintena sammen med en overlappende 14 dages dosis af oral antipsykotisk behandling, giver efterfølgende injektioner med Abilify Maintena uafbrudt lægemiddeldækning i 30 dage ad gangen. Det tilvejebringer en behandlingsmulighed for at tage fat på en af de vigtigste overvejelser i styringen af skizofreni - og reducerer risikoen for tilbagefald, eller genkomst af symptomforværringⁱⁱⁱ. Depotformuleringer af

antipsykotiske midler giver patienter med koncentrationer af det aktive lægemiddel, der forbliver på et terapeutisk område i en længere tidsperiodeⁱⁱⁱ, ^{iv}. Abilify Maintena blev tilgængelig for ordination i USA den 18. marts 2013.

Om skizofreni

Skizofreni er en sygdom, der er karakteriseret ved en forvrængning i tankeprocessen og den følelsesmæssige forståelse. Den kommer oftest til udtryk som hallucinationer, paranoide eller bizarre vrangforestillinger eller uorganiseret tale og tankegang, og er ofte associeret med stærk social og arbejdsmæssig dysfunktion. Symptomerne starter typisk i den tidlige voksenalder, og er en kronisk tilstand, som ofte kræver livslang behandling for at lindre symptomerne. Det estimeres, at skizofreni rammer ca. 1 % af den voksne befolkning i USA, og ca. 24 millioner mennesker globalt.^{v, vi} I USA er der cirka 2,4 millioner voksne med skizofreni, og det er lige udbredt i begge køn^{vii, viii}. Sygdommen kan ikke helbredes, men symptomer^{ix} og risiko for tilbagefald kan for de fleste patienters vedkommende kontrolleres med den rette antipsykotiske behandling.

VIGTIG SIKKERHEDSINFORMATION vedrørende ABILIFY MAINTENA® (aripiprazol) for suspension med forlænget frigørelse

Øget dødelighed hos ældre patienter med demens-relaterede psykoser

Ældre patienter med demens-relaterede psykoser, der behandles med antipsykotiske lægemidler, har en øget risiko (1,6 til 1,7 gange) for at dø, sammenlignet med placebo (henholdsvis 4,5 % over for 2,6 %). Analyser af 17 placebo-kontrollerede forsøg (modal varighed på 10 uger), hovedsageligt hos patienter, der tager atypiske antipsykotiske lægemidler, afslørede en risiko for dødsfald hos lægemiddelbehandlede patienter på mellem 1,6 og 1,7 gange højere end risikoen for dødsfald hos placebo-behandlede patienter. I løbet af et typisk 10 ugers kontrolleret forsøg, var dødshyppigheden hos lægemiddelbehandlede patienter på omkring 4,5 % sammenlignet med en hyppighed på omkring 2,6 % i placebo-gruppen. Selvom dødsårsagen varierede, syntes de fleste dødsfald at have en kardiovaskulær (f.eks. hjertefejl, pludselig død) eller infektionsbetinget (f.eks. lungebetændelse) natur. ABILIFY MAINTENA (aripiprazol) er ikke godkendt til behandling af patienter med demens-relaterede psykoser.

Kontraindikation: Kendt hypersensibilitet over for aripiprazol. Reaktionen har strakt sig fra pruritus/nældefeber til anafylaksi.

Cerebrovaskulære uønskede hændelser, herunder slagtilfælde: Øget forekomst af cerebrovaskulære uønskede hændelser (f.eks. slagtilfælde, transitorisk cerebral iskæmi), herunder dødsfald, er blevet rapporteret i kliniske forsøg af ældre patienter med demens-relaterede psykoser, der behandles med oral aripiprazol.

Neuroleptisk Malignt Syndrom (NMS): Et potentielt fatalt symptomkompleks, der sommetider kaldes NMS, kan opstå ved indgivelse af antipsykotiske lægemidler, herunder ABILIFY MAINTENA. Sjældne tilfælde af NMS opstod under behandling med aripiprazol. Tegn og symptomer på NMS omfatter hyperpyrexia, muskelstivhed, ændret mental tilstand og vidnesbyrd om autonom instabilitet (f.eks. uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaphoresis og hjertedysrytmi). Andre tegn kan omfatte forhøjet kreatinkinaseaktivitet, myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. NMS-styring bør

omfatte: 1) øjeblikkelig afbrydelse af antipsykotiske lægemidler og andre lægemidler, der ikke er væsentlige for samtidig behandling, 2) intensiv symptombehandling og lægelig overvågning, og 3) behandling af eventuelle samtidige alvorlige medicinske problemer, for hvilke der er specifikke behandlinger til rådighed.

Tardiv dyskinesi (TD): Risikoen for at udvikle TD (et syndrom med unormale, ufrivillige bevægelser) og muligheden for, at det bliver uhelbredeligt, menes at øges, efterhånden som behandlingsvarigheden og den samlede akkumulerede dosis af antipsykotika øges. Syndromet kan udvikle sig efter relativt kortvarige behandlingsperioder ved lave doser, selvom det er meget mindre almindeligt. Ordinerings bør være i overensstemmelse med behovet for at minimere TD. Der er ingen kendt behandling for etableret TD, selvom syndromet kan forsvinde helt eller delvist, hvis den antipsykotiske behandling stoppes.

Metaboliske ændringer: Atypiske antipsykotiske lægemidler er blevet sat i forbindelse med metaboliske ændringer, der omfatter:

- **Hyperglykæmi/diabetes mellitus:** Hyperglykæmi, i nogle tilfælde ekstrem og forbundet med ketoacidose, koma eller dødsfald, er rapporteret hos patienter, der behandles med atypiske antipsykotika, herunder aripiprazol. Patienter med diabetes bør regelmæssigt overvåges for forværring af glukosestyring. De, der har risikofaktorer for diabetes, bør gennemgå baseline og periodiske fastende blodsukkertests. Alle patienter, der behandles med atypiske antipsykotika, bør overvåges for symptomer på hyperglykæmi, herunder polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed. Patienter, der udvikler symptomer på hyperglykæmi, bør også gennemgå fastende blodsukkertests. I nogle tilfælde er hyperglykæmien forsvundet, når behandlingen med atypiske antipsykotika blev afbrudt. Nogle patienter krævede imidlertid fortsættelse af den anti-diabetiske behandling til trods for afbrydelsen af det mistænkte lægemiddel.
- **Dyslipidæmi:** Uønskede ændringer af lipider er observeret hos patienter, der behandles med atypiske antipsykotika. Der var ingen væsentlige forskelle mellem aripiprazol- og placebo-behandlede patienter i den andel med ændringer fra normale til klinisk væsentlige niveauer for fastende/ikke-fastende total-kolesterol, fastende triglycerid, fastende lipoprotein med lav densitet (LDL) og fastende/ikke-fastende lipoprotein med høj densitet (HDL).
- **Vægtøgning:** Der er blevet observeret vægtøgning. Klinisk overvågning af vægten anbefales.

Ortostatisk hypotension: Aripiprazol kan forårsage ortostatisk hypotension. ABILIFY MAINTENA (aripiprazol) bør bruges med forsigtighed hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, cerebrovaskulær sygdom eller forhold, der kan prædisponere dem for hypotension.

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose: Der er blevet rapporteret leukopeni, neutropeni og agranulocytose. Patienter med en historik af klinisk signifikant lavt antal hvide blodlegemer (WBC - white blood cell) eller lægemiddel-induceret leukopeni/neutropeni bør have deres komplette blodtælling overvåget regelmæssigt under de første par måneder af behandlingen, mens de får ABILIFY MAINTENA. Hos sådanne patienter skal afbrydelse af ABILIFY MAINTENA overvejes ved første tegn på et klinisk signifikant fald i WBC-tallet i fravær af andre årsagsfaktorer.

Slagtilfælde/krampeanfald: ABILIFY MAINTENA bør bruges med forsigtighed til patienter med en historik af slagtilfælde eller med tilstande, der sænker tærsklen for slagtilfælde.

Mulighed for kognitiv og motorisk svigt: ABILIFY MAINTENA (aripiprazol) kan skade dømmekraften, tænkeevnen eller motoriske færdigheder. Instruer patienterne i at undgå at arbejde med farligt maskineri, herunder biler, til de er sikre på, at ABILIFY MAINTENA ikke påvirker dem skadeligt.

Regulering af legemstemperatur: Afbrydelse af kroppens evne til at reducere kernetemperaturen er blevet tilskrevet antipsykotiske midler. Rådgiv patienterne vedrørende egnet pleje til at undgå overophedning og dehydrering. En egnet pleje tilrådes for patienter, som motionerer ihærdigt, som kan blive udsat for ekstrem varme, får samtidig medicin med antikolinerg aktivitet eller udsættes for dehydrering.

Synkebesvær: Øsofageal dysmotilitet og aspiration er blevet forbundet med ABILIFY MAINTENA. Vær forsigtig med patienter, der har risiko for aspirationspneumoni.

Alkohol: Råd patienterne til at undgå alkohol, når de tager ABILIFY MAINTENA.

Samtidig medicin: Doseringsjusteringer anbefales til patienter, som er dårlige CYP2D6-stofomsættere, og patienter, der samtidig tager CYP3A4-hæmmere eller CYP2D6-hæmmere i mere end 14 dage. Hvis CYP3A4-hæmmeren eller CYP2D6-hæmmeren seponeres, kan det være nødvendigt at øge ABILIFY MAINTENA-dosen. Undgå samtidig brug af CYP3A4-inducere med ABILIFY MAINTENA i mere end 14 dage, da blodets indhold af aripiprazol er sænket og kan være under effektive niveauer. Dosisjusteringer anbefales ikke til patienter med samtidig brug af CYP3A4-hæmmere, CYP2D6-hæmmere, eller CYP3A4-inducere i under 14 dage.

Mest almindeligt observerede uønskede reaktioner: Sikkerhedsprofilen for ABILIFY MAINTENA forventes at være den samme som for oral aripiprazol. Hos patienter, der tolererede og reagerede på oral aripiprazol og enkelt-blindet ABILIFY MAINTENA og derefter blev randomiseret til at modtage injektioner med ABILIFY MAINTENA eller placebo, var forekomsten af uønskede reaktioner tilsvarende mellem de to behandlingsgrupper. Den uønskede reaktion ≥ 5 % incidens, og mindst to gange raten af placebo for oral aripiprazol over for placebo var respektive:

- Akatisi (8 % over for 4 %) hos voksne patienter med skizofreni.

Injektionsstedsreaktioner: I den ikke-blindede stabiliseringsfase af et forsøg med ABILIFY MAINTENA hos patienter med skizofreni var procentdelen af patienter, der rapporterede injektionsstedsrelaterede uønskede hændelser 6,3 % for ABILIFY MAINTENA-behandlede patienter.

Dystoni er en klassevirkning af antipsykotiske lægemidler. Symptomer på dystoni kan forekomme hos modtagelige individer under de første dage af behandlingen og ved lave doser.

Graviditet/amning: På grundlag af dyredata kan der ske skade på fostret. ABILIFY MAINTENA (aripiprazol) bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle gavn berettiger den potentielle risiko for fostret. Aripiprazol udskilles i menneskelig brystmælk. Der skal træffes beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller lægemidlet skal afbrydes, idet der tages hensyn til, hvor vigtigt lægemidlet er for moderen.



Se den medfølgende FULD ORDINERINGSINFORMATION, inklusive den indrammede ADVARSEL for ABILIFY MAINTENA.

Lundbeck-kontakter

Investorer:

Palle Holm Olesen
Vice President, Investor Relations
PALO@lundbeck.com
+45 36 43 24 26

Jens Høyer
Specialist, Investor Relations
JSHR@lundbeck.com
+45 36 43 33 86

Medier:

Mads Kronborg
Director, Media Relations
MAVK@lundbeck.com
+45 36 43 30 00

Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Kontakter

Medier:

Kevin Wiggins
Head of Corporate Communications
kevin.wiggins@otsuka-us.com
+1 609 524 1164

Om Lundbeck og Otsuka Global Alliance

Lundbeck og Otsuka etablerede en global alliance i november 2011 for at bruge deres betydelige erfaring og ressourcer inden for CNS-området til at introducere den næste generation af behandlinger for tilstande som skizofreni, depression, Alzheimers sygdom og alkoholafhængighed.

Om Otsuka America Pharmaceutical, Inc

Otsuka America Pharmaceutical, Inc. (OAPI) er et innovativt, hurtigt voksende farmaceutisk selskab, der kommercialiserer Otsuka-udviklede og in-licenserede produkter i USA med et stærkt fokus på neurologi, onkologi, hjerte-nyre-og medicinsk udstyr. OAPI er dedikeret til at forbedre sundheden og menneskers livskvalitet. For mere information, www.otsuka-us.com.

OAPI er et datterselskab af Otsuka America, Inc. (OAI), et holdingselskab etableret i USA i 1989. OAI er ejet af Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd Otsuka-koncernen som beskæftiger cirka 42.000 mennesker på verdensplan og dens produkter er tilgængelige i mere end 80 lande verden over. Otsuka byder dig velkommen til at besøge sin globale hjemmeside på <https://www.otsuka.co.jp/en/>.

Om Lundbeck

H. Lundbeck A/S (LUN.CO, LUN DC, HLUYY) er et globalt farmaceutisk selskab, som er specialiseret i hjernesygdomme. I mere end 50 år har vi været førende inden for forskning i hjernesygdomme. Vores udvikling og distribution af nyskabende behandlinger gør fortsat en forskel for mennesker med

hjernesygdomme. Vores primære fokusområder er alkoholafhængighed, Alzheimers sygdom, depression/angst, epilepsi, Huntingtons sygdom, Parkinsons sygdom, skizofreni og slagtilfælde.

Vores ca. 6.000 medarbejdere i 57 lande arbejder i hele værdikæden lige fra forskning og udvikling til produktion, markedsføring og salg, og de er engageret i at forbedre livskvaliteten for mennesker, der lider af hjernesygdomme. Vores udviklingsportefølje består af flere udviklingsprogrammer i den sene fase, og vores produkter er tilgængelige i over 100 lande. Vi har forskningscentre i Kina, Danmark og USA og produktionsfaciliteter i Kina, Danmark, Frankrig, Italien og Mexico. Lundbeck omsatte for DKK 15,3 mia. i 2013 (EUR 2,0 mia. eller USD 2,7 mia.).

Lundbecks aktier er noteret på børsen i København under symbolet "LUN". Lundbeck har et sponsoreret Niveau 1 ADR-program, der er noteret i USA (OTC) under symbolet "HLUY". For yderligere oplysninger henviser vi til selskabets hjemmeside www.lundbeck.com.

Safe Harbor/Forward-Looking erklæringer

Ovennævnte informationer indeholder erklæringer, der er fremadskuende og angiver vores forventninger eller prognoser for begivenheder i fremtiden som f.eks. nye produktintroduktioner, produktgodkendelser og økonomiske resultater.

Sådanne fremadskuende erklæringer er underlagt risici, uvisheder og unøjagtige formodninger. Det kan gøre, at faktiske resultater adskiller sig væsentligt fra forventningerne, og kan bewirke, at nogle eller alle vore fremadskuende erklæringer her eller i andre publikationer bliver forkerte. Faktorer, der kan påvirke fremtidige resultater, omfatter rentesats og valutavekselskursfluktuationer, forsinkelse eller sammenbrud i udviklingsprojekter, produktionsproblemer, uventede kontraktbrud eller -ophør, regeringspålagte eller markedsbaserede prisfald for Lundbecks produkter, introduktion af konkurrerende produkter, Lundbecks evne til med held at markedsføre både nye og eksisterende produkter, eksponering for produktansvar og andre retssager, ændringer i godtgørelsesregler og regeringsindført lovgivning og de deraf følgende fortolkninger, samt uventet vækst i omkostninger og udgifter.

For visse af Lundbecks antagelser kræver den danske investeringslovgivning fuld offentliggørelse af væsentlige selskabsoplysninger. Visse antagelser, herunder antagelser vedrørende salg i forbindelse med produkter, der ordineres til ikke godkendt brug, sker under hensyntagen til tidligere ydeevne for samme lægemiddel i andre regioner, hvor produktet aktuelt markedsføres. Det er vigtigt at bemærke, at selvom læger, som en del af deres frihed til at praktisere medicin i USA, kan ordinere godkendte lægemidler til en hvilken som helst anvendelse, de måtte bedømme som værende egnet, herunder ikke godkendte anvendelser, er promovering af ikke godkendt anvendelse strengt forbudt hos Lundbeck.

ⁱ Data i arkiv

ⁱⁱ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drug Products: All approvals February 2013. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.MonthlyApprovalsAll>.

ⁱⁱⁱ Prescribing Information. ABILIFY MAINTENA™ (aripiprazole) for extended-release injectable suspension, for intramuscular use. Februar 2013.

^{iv} Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73(5): 617-624.

^v National Institute of Mental Health (NIMH). Health Topics: Statistics. Tilgængelig på <http://www.nimh.nih.gov/statistics/1SCHIZ.shtml>. Adgang 14. maj 2013.

^{vi} World Health Organization (WHO). Schizophrenia Fact Sheet. 2010. Tilgængelig på http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/. Adgang 14. maj 2013.

^{vii} National Institutes of Mental Health (NIMH). The Numbers Count: Mental Disorders in America. Tilgængelig på <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/the-numbers-count-mental-disorders-in-america/index.shtml>. Adgang 14. maj 2013.

^{viii} Regier, Darrel et al. The de Facto US Mental and Addictive Disorder Service System. *Archives of General Psychiatry*. 1993; 50: 85-94.

^{ix} Almond, S et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *British Journal of Psychiatry*, 2004; 184: 346-351.