

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告的全部或任何部份內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



LUYE PHARMA GROUP LTD.

绿叶制药集团有限公司

(於百慕達註冊成立之有限公司)

(股份代號：02186)

自願性公告

ERZOFRI® (棕櫚酸帕利哌酮緩釋混懸注射液) 獲得FDA批准用於治療精神分裂症和分裂情感性障礙

绿叶制药集团有限公司(「本公司」，連同其附屬公司統稱「本集團」)董事會(「董事會」)宣佈，本集團自主研發的創新製劑ERZOFRI®(棕櫚酸帕利哌酮緩釋混懸注射液，亦稱為LY03010)已獲美國食品藥品監督管理局(「FDA」)上市批准，用於精神分裂症成人患者的治療、以及作為單藥或者作為心境穩定劑或抗抑鬱藥的輔助療法用於分裂情感性障礙成人患者的治療。

精神分裂症和分裂情感性障礙是兩種慢性的、易於反覆發作的嚴重精神障礙。抗精神病藥物在治療和控制該兩種疾病的症狀方面發揮出重要作用，但患者對於抗精神病藥物的依從性並不理想。使用抗精神病藥長效注射劑可通過減少服藥頻率來改善患者的治療依從性，此外還可減少醫務人員對患者未按處方服藥的不知情風險。

ERZOFRI®是首個在美國獲批具有自主知識產權且由中國公司開發的棕櫚酸帕利哌酮長效注射劑，每月給藥一次。該產品於2023年獲得美國發明專利授權(美國專利編號：11,666,573)，專利將於2039年到期。ERZOFRI®在美國通過505(b)(2)的途徑獲得新藥上市批准。

據公開信息顯示：現有的棕櫚酸帕利哌酮長效注射劑2023年在美國市場的銷售額為28.97億美元。ERZOFRI®上市後有望為患者提供新的治療選擇。

關於ERZOFRI®

ERZOFRI®(棕櫚酸帕利哌酮緩釋混懸注射液)是什麼？

ERZOFRI®是一種非典型抗精神病藥物，適用於：

- 成人精神分裂症的治療；
- 作為單藥或者作為心境穩定劑或抗抑鬱藥的輔助療法用於成人分裂情感性障礙的治療。

ERZOFRI®的重要安全信息

警示：痴呆相關性精神病老年患者的死亡率升高

使用抗精神病藥物治療痴呆相關性精神病的老年患者時，死亡的風險會增加。ERZOFRI®未被批准用於痴呆相關性精神病患者。

禁忌症：ERZOFRI®禁用於已知對帕利哌酮或利培酮過敏、或對ERZOFRI®製劑中的任何賦形劑過敏的患者。在接受利培酮治療的患者和接受帕利哌酮治療的患者中，已有報道患者出現包括過敏反應和血管性水腫在內的超敏反應。

警示和注意事項

腦血管不良反應：在痴呆相關性精神病的老年患者的臨床試驗中，與安慰劑相比，服用非典型抗精神病藥物的患者發生腦血管不良反應(腦血管意外和短暫性腦缺血發作)，包括死亡的風險增加。ERZOFRI®未被批准用於痴呆相關性精神病患者。

神經阻滯劑惡性綜合征(NMS)：據報道，NMS是一種與抗精神病藥物有關可能致命的綜合征。可通過立即停藥和密切監測進行管理。

QT間期延長：帕利哌酮導致校正後的QT (QTc)間期適度延長。應避免聯合使用帕利哌酮與其他已知會延長QTc間期的藥物。帕利哌酮也應避免用於先天性長QT綜合征患者以及有心律失常病史的患者。

遲發性運動障礙(TD)：TD是一種潛在不可逆、不自主的運動障礙綜合征。可能在接受抗精神病藥物治療的患者中發生。儘管該綜合征的患病率在老年人中似乎最高，尤其是老年女性患者，但無法預測哪些患者會出現該綜合征。尚不清楚各種抗精神病藥物引起TD的可能性是否存在差異。

隨著治療時間的延長和劑量累積，發展為TD的風險和變為不可逆的可能性似乎也在增加，但該綜合征也有可能在相對短期的低劑量治療後出現。停藥後也有可能出現。如果停止抗精神病藥物治療，TD可能部分或完全緩解。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制(或部分抑制)該綜合征的體征和症狀，因此可能會掩蓋潛在的疾病進展情況。該症狀的抑制對此綜合征長期病程的影響尚不清楚。

如果接受ERZOFRI®治療的患者出現TD的體征和症狀，應考慮停止用藥。但是，一些患者雖然出現該綜合征，可能仍需要使用ERZOFRI®進行治療。

代謝變化：非典型抗精神病藥物會引起代謝變化，包括高血糖症、血脂異常和體重增加。

- **高血糖症和糖尿病：**接受所有非典型抗精神病藥物治療的患者均報告了高血糖症和糖尿病，某些嚴重病例甚至出現酮症酸中毒或高滲性昏迷或死亡。確診為糖尿病的患者接受非典型抗精神病藥物治療應進行定期監測，以防止血糖控制惡化。存在患糖尿病風險因素的患者接受非典型抗精神病藥物(包括ERZOFRI®)治療應在治療開始時和治療過程中定期進行空腹血糖檢測。任何接受非典型抗精神病藥物治療的患者均應當對高血糖症狀進行監測，包括煩渴、多尿、多食和無力。在接受非典型抗精神病藥物治療期間出現高血糖症狀的患者應進行空腹血糖檢測。在某些病例中，停止使用非典型抗精神病藥物後，高血糖症得以痊愈，但有些患者儘管停止使用了疑似藥物，仍需進行抗糖尿病治療。
- **血脂異常：**在使用非典型性抗精神病藥物治療的患者中觀察到血脂異常變化。
- **體重增加：**在接受非典型抗精神病藥物治療的患者中觀察到體重增加。建議對體重進行臨床監測。

直立性低血壓和暈厥：帕利哌酮在部分患者中可能引起直立性低血壓和暈厥。已知患有心血管疾病(例如心衰、有心肌梗死或心肌缺血病史、傳導異常)、腦血管疾病的患者應慎用ERZOFRI®。可能導致患者出現低血壓的情況下也應慎用ERZOFRI®。對於容易出現低血壓的患者，應考慮監測其直立位生命體徵。

跌倒：據報道，使用包括棕櫚酸帕利哌酮在內的抗精神病藥物可導致嗜睡、直立性低血壓、運動和感覺不穩定，這些事件可能導致跌倒，繼而導致骨折或其他跌倒相關損傷。對於自身疾病、狀況或用藥可能加劇上述影響的患者，特別是老年患者，在開始其抗精神病藥物治療時需評估跌倒的風險，如患者已正在接受長期抗精神病藥物治療，也需要重複進行評估。

白細胞減少、中性粒細胞減少和粒細胞缺乏症：白細胞減少、中性粒細胞減少和粒細胞缺乏症已報告與包括本品在內的抗精神病藥物有時間上的相關性。對於既往出現過具有顯著臨床意義的白細胞計數(WBC)/中性粒細胞絕對計數(ANC)減少或藥物引起的白細胞減少症/中性粒細胞減少症的患者，在治療的前幾個月應經常進行全血細胞計數監測(CBC)，在不存在其他致病因素的情況下，一旦此類患者出現具有顯著臨床意義的WBC減少，則應考慮停止使用ERZOFRI®。

對於中性粒細胞減少症臨床症狀顯著的患者，應監測其發熱或其他感染體征或症狀，如出現此類症狀或體征，應及時治療。對於中性粒細胞絕對計數 $<1000/\text{mm}^3$ 的患者應停止使用ERZOFRI®，並隨訪其WBC直至恢復正常。

高催乳素血症：和拮抗多巴胺D2受體的其他藥物一樣，帕利哌酮也可使催乳素水平升高，而且該升高作用在長期治療期間持續存在。帕利哌酮具有與利培酮(該藥較其他抗精神病藥物具有更高的催乳素升高作用)類似的催乳素升高作用。當長期存在伴有性腺機能減退的高催乳素血症時，可能會導致女性和男性受試者的骨密度降低。

潛在的認知和運動功能障礙：包括ERZOFRI®在內的抗精神病藥物有可能會損害判斷、思考或運動能力。患者應當謹慎從事需要精神集中的活動，比如操作危險的機器或駕駛機動車輛，直到有理由確信帕利哌酮治療不會對其造成不利影響為止。

驚厥發作：有驚厥發作病史或有其他可能會降低驚厥發作閾值狀況的患者應慎用ERZOFRI®。

吞咽困難：抗精神病藥物的使用會伴有食管運動功能障礙和誤吸。有誤吸風險的患者應慎用ERZOFRI®及其他抗精神病藥物。

陰莖異常勃起：在上市後監測期間已報告口服帕利哌酮導致陰莖異常勃起。嚴重陰莖異常勃起可能需要手術治療。

對體溫調節能力的干擾：抗精神病藥物可以破壞人體降低核心體溫的能力。劇烈運動、暴露在極度高溫下、合併使用抗膽鹼能藥物或者脫水可能導致核心體溫升高，向處於上述環境中的患者開具ERZOFRI®時需謹慎。

不良反應

最常見的不良反應(發生率 $\geq 5\%$ ，發生率至少為安慰劑的兩倍)是注射部位反應、嗜睡／鎮靜、頭暈、靜坐不能和錐體外系症狀。

藥物相互作用

當ERZOFRI®與可能誘導直立性低血壓的藥物共同給藥時，可能會出現累加效應。

在ERZOFRI®的給藥間隔期間，避免使用強CYP3A4和／或P-糖蛋白(P-gp)誘導劑。如有必要使用強效誘導劑，應考慮使用帕利哌酮緩釋片控制患者病情。

在特定人群中使用

妊娠：在妊娠晚期暴露於抗精神病藥物的新生兒在出生後有出現錐體外系症狀和／或撤藥症狀的風險。有一個用於監測女性在懷孕期間暴露於非典型抗精神病藥物(包括ERZOFRI®)數據的女性妊娠暴露登記處。鼓勵醫療保健提供者通過撥打1-866-961-2388或通過<http://womensmentalhealth.org/clinicaland-research-programs/pregnancyregistry/>聯繫國家非典型抗精神病藥物妊娠登記處來為患者註冊。

哺乳期：應監測通過母乳暴露於ERZOFRI®的嬰兒是否出現過度鎮靜、發育停滯、緊張不安和錐體外系症狀(震顫和肌肉運動異常)。

生育能力：根據帕利哌酮(D2受體拮抗劑)的藥理作用，使用ERZOFRI®治療可導致血清催乳素水平升高，這可能導致育齡女性的生育力下降，該影響是可逆的。

兒科使用：ERZOFRI®在兒科患者中的安全性和有效性尚未確定。

請參閱https://www.luye.cn/lvye_en/erzofri.pdf上的完整處方信息，包括ERZOFRI®的盒裝警告。

關於ERZOFRI®的臨床試驗

美國FDA對ERZOFRI®的批准是基於一項開放、隨機、多次給藥、平行對照的研究(NCT04922593)，該研究招募了281名患有精神分裂症或分裂性情感障礙的成年患者(18-65歲)，旨在評估與上市藥物INVEGA SUSTENNA®相比，ERZOFRI®的PK特徵以及ERZOFRI®的相對生物利用度。ERZOFRI®在多次給藥後被證明在穩態下與上市藥物具有生物等效性。與上市藥物相比，ERZOFRI®的初始劑量進行了優化，在第一次注射後免去第8天給藥，從而產生可比的總藥物暴露量。

ERZOFRI®的安全性特徵與上市藥物的已知安全性特徵一致。

承董事會命
綠葉製藥集團有限公司
主席
劉殿波

香港，2024年7月28日

於本公告日期，本公司執行董事為劉殿波先生、楊榮兵先生、袁會先先生及祝媛媛女士；本公司非執行董事為宋瑞霖先生及呂東博士；及本公司獨立非執行董事為張化橋先生、盧毓琳教授、梁民杰先生、蔡思聰先生及夏蓮女士。