



賀癌寧凍晶注射劑

Kadcyla

衛部菌疫輸字第 000949 號

限由醫師使用

版本日期 2025-02-19

請勿以Kadcyla代替Trastuzumab或以Trastuzumab取代Kadcyla

警語：肝臟毒性、心臟毒性、胚胎-胎兒毒性

- 肝臟毒性：據通報，接受Kadcyla治療的病人曾發生嚴重的肝臟毒性，包括肝臟衰竭與死亡。在開始接受Kadcyla治療以及施打每一劑Kadcyla之前，請監測血清轉胺酶與膽紅素濃度。若血清轉胺酶或總膽紅素濃度升高，請適當減少Kadcyla劑量或停用Kadcyla。(3、5.1)
- 心臟毒性：施打Kadcyla可能導致左心室射出率(LVEF)減少。在開始Kadcyla治療前以及接受Kadcyla治療期間，請評估所有病人的左心室功能。若左心室功能出現具有臨床意義的降低，請暫停治療。(3、5.1)
- 胚胎-胎兒毒性：接觸到Kadcyla可能導致胚胎-胎兒死亡或先天缺陷。請告知病人有上述風險而且必須有效避孕。(5.1、6.1、6.3)

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分: Trastuzumab Emtansine

每小瓶含有100 mg或160 mg的trastuzumab emtansine。

1.2 賦形劑

賦形劑: sucrose、succinic acid、sodium hydroxide、polysorbate 20。

1.3 劑型

凍晶注射劑。單次使用的小瓶內裝凍乾粉劑。

1.4 藥品外觀

Kadcyla (trastuzumab emtansine)是無菌、白色至灰白色的凍乾粉劑，不含防腐劑，裝在單次使用的小瓶內。每小瓶含100 mg或160 mg的trastuzumab emtansine。

2 適應症

乳癌

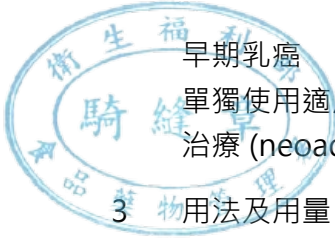
轉移性乳癌

單獨使用時能夠治療HER2陽性、之前分別接受過trastuzumab與一種taxane藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病人。

說明:

病人應符合下列條件：

- 之前已經接受過轉移性癌症治療，或
- 在輔助療法治療期間或完成治療後6個月內癌症復發。



早期乳癌

單獨使用適用於HER2陽性早期乳癌病人，在接受過以taxane和trastuzumab為基礎的前導性治療 (neoadjuvant therapy) 後，仍有殘留病灶的輔助療法 (adjuvant therapy)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

如欲以其他生物藥品替代，須先取得處方醫師的同意。

建議劑量與排程

Kadcyla建議的劑量為3.6 mg/kg，每3週(為期21天的周期)靜脈輸注一次。請勿施打高於3.6 mg/kg的Kadcyla劑量。請勿以Kadcyla代替Trastuzumab或Trastuzumab取代Kadcyla。

在施打藥物期間，請仔細監測輸注部位可能出現的皮下浸潤[見警語與注意事項(5.1)]。

第1次輸注：輸注90分鐘。應在輸注過程中及施打起始劑量之後至少90分鐘內，觀察病人是否出現發燒、冷顫或其他輸注相關的反應[見警語與注意事項(5.1)]。

後續輸注：若之前輸注耐受情況都很好，請輸注30分鐘。應在輸注過程中及輸注後至少30分鐘內觀察病人的反應。

治療療程

早期乳癌的病人應接受一共14個週期的治療，除非疾病復發或出現不可控的毒性。

轉移性乳癌的病人應接受治療直到疾病惡化或出現不可控的毒性為止。

劑量調整

調降Kadcyla之後即不應該再調升劑量。

若延後或遺漏某次排定的劑量，應儘快補打，請勿等到下一次排定的時間才打。應調整施打的時間表，讓劑量之間彼此維持3週的間隔。可按照病人最近一次輸注時耐受的劑量與輸注速度進行施打。

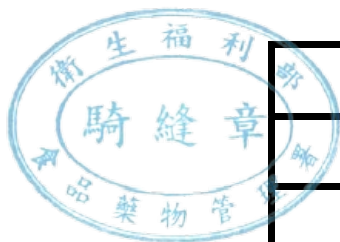
若病人出現與輸注相關的反應，則Kadcyla的輸注速率可減緩或中斷。若出現危及生命的輸注相關反應，請永遠停用Kadcyla [見警語與注意事項(5.1)]。

處理血清轉胺酶濃度升高、高膽紅素血症、左心室功能不全、血小板減少症、肺臟毒性或周邊神經病變等問題時，可能需要根據表1至表2所列規範暫時中斷、減少劑量或停止Kadcyla的治療。

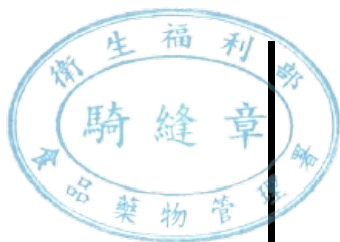
表1 發生不良反應事件時建議的劑量調降時間表

劑量調降時間表	劑量
開始劑量	3.6 mg/kg
第1次調降劑量	3 mg/kg
第2次調降劑量	2.4 mg/kg
需要進一步調降劑量	停止治療

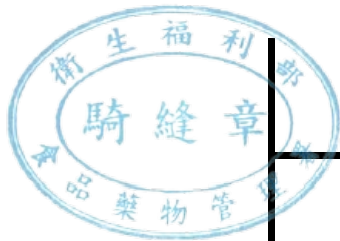
表2 Kadcyla的劑量調整指引



早期乳癌的劑量調整指引		
不良反應	嚴重程度	治療調整
丙胺酸轉胺酶(ALT)增加	第2-3級 (排定治療當天 > 3.0至≤ 20倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候ALT恢復到≤ 1級，然後調降一階劑量
	第4級 (任何時候 > 20倍ULN)	停用Kadcyla
天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加	第2級 (排定治療當天 > 3.0至≤ 5倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候AST恢復到≤ 1級，以相同劑量治療
	第3級 (排定治療當天 > 5至≤ 20倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候AST恢復到≤ 1級，然後調降一階劑量
	第4級 (任何時候 > 20倍ULN)	停用Kadcyla
高膽紅素血症	排定治療當天TBILI > 1.0至≤ 2.0倍ULN	暫停施打Kadcyla，等候總膽紅素恢復到≤ 1.0倍ULN，然後調降一階劑量
	任何時候TBILI > 2倍ULN	停用Kadcyla
結節狀再生性增生(NRH)	所有等級	永久停用Kadcyla
血小板減少症	排定治療當天達第2-3級 (25,000至 < 75,000/mm ³)	暫停施打Kadcyla，等候血小板恢復到≤ 1級(≥ 75,000/mm ³)，然後以相同的劑量繼續治療。如病人因血小板減少症而需延後治療兩次，則考慮調降一階劑量
	任何時候達第4級 < 25,000/mm ³	暫停施打Kadcyla，等候血小板恢復到≤ 1級(≥ 75,000/mm ³)，然後調降一階劑量
左心室功能不全	LVEF < 45%	請勿施打Kadcyla 在3週內重新評估LVEF。 若確認LVEF < 45%，請停用Kadcyla。

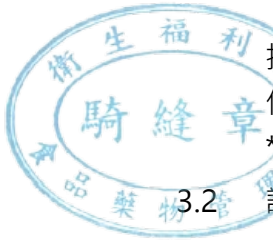


	LVEF 45%至<50%且自基期以來減少的幅度 $\geq 10\%^*$	暫停施打Kadcyla 在3週內重新評估LVEF。 若LVEF仍<50%且相較於基期減少的幅度未恢復到< 10%，請停用Kadcyla
	LVEF 45%至<50%且自基期以來減少的幅度< 10%*	繼續接受Kadcyla的治療。 在3週內重新評估LVEF。
	LVEF $\geq 50\%$	繼續接受Kadcyla的治療。
心臟衰竭	症狀性CHF、第3-4級LVSD或第3-4級心臟衰竭，或第2級心臟衰竭伴隨LVEF < 45%	停用Kadcyla
周邊神經病變	第3-4級	暫停施打Kadcyla直到緩解至 ≤ 2 級為止
肺部毒性	間質性肺病(ILD)或肺炎(Pneumonitis)	永久停用Kadcyla
放射療法相關肺炎	第2級	若標準治療下未緩解則停用Kadcyla
	第3-4級	停用Kadcyla
轉移性乳癌的劑量調整		
不良反應	嚴重程度	治療調整
轉胺酶(AST/ALT)增加	第2級 (> 2.5至 ≤ 5 倍ULN)	以相同劑量治療
	第3級 (> 5至 ≤ 20 倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候AST/ALT恢復到 ≤ 2 級，然後調降一階劑量
	第4級 (> 20倍ULN)	停用Kadcyla
高膽紅素血症	第2級 (> 1.5至 ≤ 3 倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候總膽紅素恢復到 ≤ 1 級，然後以相同的劑量繼續治療
	第3級 (> 3至 ≤ 10 倍ULN)	暫停施打Kadcyla，等候總膽紅素恢復到 ≤ 1 級，然後調降一階劑量



	第4級 (> 10倍ULN)	停用Kadcyla
藥物誘發性肝損傷(DILI)	血清轉胺酶>3倍ULN且併發總膽紅素> 2倍ULN	缺乏可能引起肝臟酵素和膽紅素升高之其他原因(如: 肝轉移或併用藥物)的情況下, 將永久停用Kadcyla
結節狀再生性增生 (NRH)	所有等級	永久停用Kadcyla
血小板減少症	第3級 (25,000至< 50,000/mm ³)	暫停施打Kadcyla, 等候血小板恢復到≤ 1級(≥ 75,000/mm ³), 然後以相同的劑量繼續治療
	第4級 (< 25,000/mm ³)	暫停施打Kadcyla, 等候血小板恢復到≤ 1級(≥ 75,000/mm ³), 然後調降一階劑量
左心室功能不全	症狀性CHF	停用Kadcyla
	LVEF < 40%	請勿施打Kadcyla 在3週內重新評估LVEF。 若確認LVEF < 40%, 請停用Kadcyla
	LVEF 40%至≤45%且自基期以來減少的幅度≥ 10%	請勿施打Kadcyla 在3週內重新評估LVEF。 若LVEF相較於基期減少的幅度未恢復到10%以內, 請停用Kadcyla
	LVEF 40%至≤45%且自基期以來減少的幅度< 10%	繼續Kadcyla的治療。 在3週內重新評估LVEF。
	LVEF > 45%	繼續Kadcyla的治療。
肺部毒性	間質性肺病或肺炎 (Pneumonitis)	永久停用Kadcyla
周邊神經病變	第3-4級	暫停施打Kadcyla直到緩解至≤ 2級為止

ALT=丙胺酸轉胺酶; AST=天門冬胺酸轉胺酶; CHF=鬱血性心衰竭; DILI=藥物誘發性肝



損傷; LVEF=左心室射出率; LVSD=左心室收縮功能不全; TBILI=總膽紅素; ULN = 正常值上限。

*在開始Kadcyla治療之前

3.2 調製方式

給藥的製備

為了避免用藥錯誤，在製備及施打Kadcyla (trastuzumab emtansine)前務必先檢查藥瓶上的標籤，確定該藥物確實為Kadcyla，而非trastuzumab。

給藥:

請使用0.2 - 0.22微米、不會吸收蛋白質的線內聚醚砜(In-line non-protein adsorptive polyethersulfone)過濾器，只能以靜脈輸注的方式施打Kadcyla。本品不得以靜脈推注或快速灌注方式給藥。使用0.45%的氯化鈉溶液時可以不使用0.2-0.22微米的管線內過濾器。如果是使用0.9%的氯化鈉溶液來進行輸注，則必須使用0.2-0.22微米、不會吸收蛋白質的線內聚醚砜 (In-line non-protein adsorptive polyethersulfone) 過濾器 [見效期(13.2)]。

- 請勿將Kadcyla與其他藥物混合或一併輸注施打。
- 為了加強對生物藥品的可追蹤性，使用藥物的商品名稱及批號應明確記錄(或陳述)於病人的檔案內。

配製:

- 請使用無菌的方式配製或準備施打的溶液。應有適當的程序(步驟)來準備治癌藥品。
- 使用無菌針筒，慢慢地將5 mL的無菌注射用水注入100 mg的Kadcyla小瓶內或將8 mL的無菌注射用水注入160 mg的Kadcyla小瓶內，製成20 mg/mL的溶液。慢慢地搖動小瓶，直到完全溶解為止。不可搖晃。檢查配製後的溶液是否有微粒物質存在與變色。
- 配製後的溶液應呈透明至些許乳白透光但是看不到任何微粒物質。配製後的溶液應呈無色至淡褐色。若配製後的溶液含有肉眼可見的微粒物質、或呈混濁現象、或是有變色的現象，請勿使用。
- 配製後的凍乾小瓶在與無菌注射液配製後，應立即使用。如果沒有立即使用，配製後的Kadcyla小瓶可放在冰箱內，以2°C至8°C (36°F至46°F)的溫度儲存最多至24 小時；超過24 小時即應丟棄未使用的Kadcyla。不可冷凍。
- 配製後的製品不含防腐劑，僅做單次使用。
- 調配後，每個單次使用的小瓶含trastuzumab emtansine (20 mg/mL)、聚山梨醇酯20 [0.02% (w/v)]、琥珀酸鈉 (sodium succinate) (10 mM) 與蔗糖 [6% (w/v)]，酸鹼值5.0，密度1.026 g/mL。製成的溶液含20 mg/mL trastuzumab emtansine，稀釋後隨即以靜脈輸注的方式給藥。

稀釋:

- 決定Kadcyla的正確劑量(mg) [見用法用量(3)]。
- 計算所需的20 mg/mL配製後Kadcyla溶液量。
- 從小瓶取出所需的量，將之加進含有250 mL的0.9%氯化鈉注射液或0.45%氯化鈉注射液的輸注袋內。不可使用葡萄糖(5%)溶液。
- 為了避免泡沫產生，輸注袋應輕輕反轉以混合溶液。



- 應立即使用稀釋後的Kadcyla輸注溶液。如果沒有立即使用，該溶液可放在冰箱內，以2°C至8°C (36°F至46°F)的溫度儲存最多至24 小時。此保存時間是指已配製成小瓶後額外允許的時間。不可冷凍或搖晃。

4 藥物禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

為促進生物藥品的可追溯性，被處方的藥品商品名及其批號應被清楚記錄。

肝臟毒性

曾在Kadcyla臨床試驗中觀察到肝臟毒性。主要是以無症狀的血清轉胺酶濃度短暫增加的形式出現 [見副作用/不良反應(8)]。在Kadcyla的臨床試驗中，曾通報過嚴重的肝膽異常，包括至少兩起藥物誘發的重度肝臟傷害與相關的肝性腦病變的致死個案。部分觀察到的個案可能是因為併存疾病及/或併用已知可能具肝臟毒性的藥物所導致。

在開始接受Kadcyla治療以及施打每一劑Kadcyla之前，請監測血清轉胺酶與膽紅素濃度。試驗1排除了已知體內有活性B型肝炎病毒或C型肝炎病毒的病人[見臨床試驗資料(12)]。若血清轉胺酶及/或總膽紅素濃度升高，請適當減少Kadcyla的劑量或停用[見用法用量(3)]。若病人的血清轉胺酶 > 3倍ULN，合併總膽紅素 > 2倍ULN，則請永遠停止Kadcyla的治療。Kadcyla尚未對於開始治療前，血清轉胺酶 > 2.5倍ULN或膽紅素 > 1.5倍ULN的病人，進行過研究。

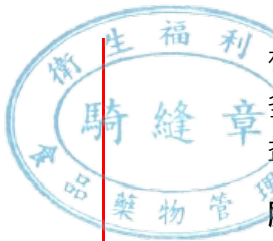
在Kadcyla臨床試驗中，曾有透過肝臟切片確認結節狀再生性增生(NRH)的個案(在884位接受治療的病人中有3例)。這3個NRH個案中有2個是在隨機分配試驗(試驗1)中觀察到的個案 [見副作用/不良反應(8)]。NRH是一種罕見的肝臟問題，特徵是肝實質(hepatic parenchyma)廣泛良性的轉化成小型再生性結節；NRH可能導致非肝臟硬化引起的門脈高血壓。只能透過組織病理學檢查確診NRH。所有出現門脈高血壓的臨床症狀但是轉胺酶濃度正常且無肝硬化顯徵的病人都應考慮是否出現NRH。一旦確診罹患NRH，即應永遠停用Kadcyla的治療。

左心室功能不全

接受Kadcyla治療的病人出現左心室功能不全的風險比較高。在接受Kadcyla治療的病人中，曾觀察到LVEF降至 < 40%的個案。Kadcyla 於臨床試驗中曾觀察到非致命性之嚴重心衰竭案例。在隨機分配試驗(試驗1)中，Kadcyla治療組內有1.8%的病人出現左心室功能不全，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別則有3.3%的病人[見副作用/不良反應(8)]。

在Kadcyla開始治療前與治療期間定期(例如：每3個月)評估LVEF，以確保LVEF在正常範圍內。針對轉移性乳癌病人，若LVEF < 40%，或介於40% - 45%之間，且比治療前降低了10%以上，請暫停Kadcyla用藥，並於約3週內重新評估LVEF。若LVEF未改善或進一步降低，請永遠停用Kadcyla [見用法用量(3)]。試驗1排除了有症狀性鬱血性心衰竭(CHF)、嚴重心律不整或過去6個月內有心肌梗塞或不穩定心絞痛病史的病人 [見臨床試驗資料(12)]。

在一項觀察性研究(BO39807)中，進行真實世界數據研究，針對開始Kadcyla治療前LVEF介於40%-49%間之HER2陽性轉移性乳癌病人，評估心臟事件。當中觀察到LVEF



相較基線期降低10%以上和/或發生鬱血性心衰竭(CHF)的人數約佔22%。這些病人大多還有其他的心血管危險因子。對於轉移性乳癌病人且LVEF較低者，必須仔細評估效益及風險後再決定是否給予Kadcyla，並且應密切監測這些病人的心臟功能。

胚胎-胎兒毒性

Kadcyla若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。目前未有懷孕婦女使用Kadcyla的資料；儘管如此，孕婦接受trastuzumab (Kadcyla的抗體成分)治療的上市後經驗，曾導致羊水過少，有些和致命的肺臟發育不全、骨骼異常以及新生兒死亡等有關。Kadcyla的細胞毒性成分DM1，根據其作用機轉，可預期將導致胚胎-胎兒毒性。

若於懷孕期間使用Kadcyla，或病人在Kadcyla治療期間懷孕，應告知病人藥物可能對胎兒造成的危害[見特殊族群注意事項(6)]。

使用Kadcyla治療前需確認懷孕狀態。告知病人胚胎/胎兒死亡及先天缺陷等相關風險，以及治療期間與之後進行有效避孕的必要性，並建議病人在疑似懷孕時立即與其醫療專業人員聯絡。

肺部毒性

在Kadcyla的臨床試驗中，曾通報過間質性肺病(ILD)的案例(包括肺炎，有些導致急性呼吸窘迫症或致命的結果)。曾經通報過發生率0.8%的肺炎(884位接受治療的病人有7位出現)，其中1例為第3級肺炎。徵象與症狀包括呼吸困難、咳嗽、疲倦以及肺臟浸潤。上述事件可能是也可能不是輸注反應的後遺症。在隨機分配的試驗(試驗1)中，肺炎的整體發生率為1.2% [見副作用/不良反應(8)]。

針對診斷出罹患ILD或肺炎的病人，請永久停止Kadcyla的治療。針對接受輔助療法期間發生因放射線治療引起的肺炎 (radiation pneumonitis) 病人，應在 $\geq$ 第3級或是標準治療下沒有反應的第2級時永久停用Kadcyla [見用法用量(3)]。

因為晚期惡性腫瘤、併發疾病以及同時接受肺部放射線治療而導致休息狀態下呼吸困難的病人，出現肺臟毒性的風險可能增加。

輸注相關反應、過敏反應

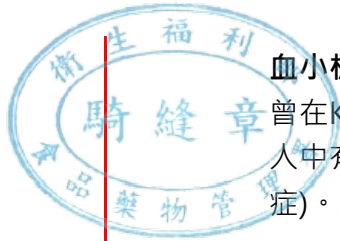
尚未針對因為輸注相關反應(IRR)及/或過敏而永遠停用trastuzumab的病人執行過Kadcyla治療試驗。不建議針對此類病人以Kadcyla進行治療。

輸注相關反應可能包含1個或以上的下列症狀 - 潮熱、冷顫、發燒、呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣以及心跳過快等，都曾在Kadcyla的臨床試驗中通報過。在隨機分配的試驗(試驗1)中，接受Kadcyla治療的病人IRR整體發生率為1.4% [見不良反應(6.1)]。大部分病人的此類反應在結束輸注後幾小時至1天的時間內即消失。針對嚴重IRR的病人應中斷Kadcyla的治療。出現危及生命的IRR時應永遠停止Kadcyla的治療[見用法用量(3)]。應密切觀察病人是否出現IRR反應，特別是在第1次輸注時。

在Kadcyla作為單一療法使用的臨床試驗中，曾觀察到一項嚴重/類似過敏反應的案例。應該要有治療此類反應的藥物以及急救設備，以便立即使用。

出血

接受Kadcyla治療的病人曾有通報出血事件的案例，包括中樞神經系統、呼吸道及胃腸道出血；這些出血事件有些導致死亡的結果。在觀察到的案例中部分病人同時接受抗凝血治療、抗血小板治療、或患有血小板減少症；其他病人則沒有已知的額外風險因子。當醫療上需併用這類藥物時應謹慎使用並考慮額外的監測。



血小板減少症

曾在Kadcyla的臨床試驗中通報過血小板減少症或血小板數量減少(884位接受治療的病人中有103位出現 ≥ 3 級，884位接受治療的病人中有283位出現任何等級的血小板減少症)。這些病人中絕大多數都是第1級或2級的事件(<正常值下限[LLN]但是 $\geq$

50,000/mm³)，到第8天達最低點，然後逐漸改善，到下次排定的劑量前即已改善到第0級或1級($\geq 75,000/\text{mm}^3$)。Kadcyla的臨床試驗中，亞洲病人的血小板減少症發生率與嚴重程度都比較高。

在隨機分配試驗(試驗1)中，Kadcyla治療組的血小板減少症整體發生率為31.2%，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別為3.3% [見副作用/不良反應(8)]。Kadcyla治療組血小板減少症 ≥ 3 級的發生率為14.5%，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別為0.4%。亞洲病人中，Kadcyla血小板減少症 ≥ 3 級的發生率為45.1%，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別為1.3%。

在KATHERINE試驗中，Kadcyla治療組的血小板減少症整體發生率為29%，而Herceptin治療組則為2.4% [見副作用/不良反應(8)]。Kadcyla治療組血小板減少症 ≥ 3 級的發生率為6%，而Herceptin治療組則為0.3%。亞洲病人中，Kadcyla治療組血小板減少症 ≥ 3 級的發生率為19%，而Herceptin治療組則為0%。Kadcyla治療組中，亞洲病人的血小板減少症整體發生率為50%。Kadcyla治療組首次發生血小板減少症的中位數時間為2.99個月，而Herceptin治療組則為2.10個月。

請在開始接受Kadcyla治療以及施打每一劑Kadcyla前，監測血小板的數量[見用法用量(3)]。尚未針對開始治療前血小板數量 $< 100,000/\text{mm}^3$ 的病人執行過Kadcyla試驗。Kadcyla曾被通報罕見案例發生重度和長期血小板減少症(≥ 3 級血小板減少症持續超過90天)。在這些病例中，大多數的病人同時使用基因重組血小板生成素(rhTPO)。若血小板數量減少至3級以上($< 50,000/\text{mm}^3$)，請勿在血小板數量恢復到1級($\geq 75,000/\text{mm}^3$)前施打Kadcyla [見用法用量(3)]。應在接受Kadcyla治療期間密切監測有血小板減少症($< 100,000/\text{mm}^3$)以及正在接受抗凝血劑治療的病人。

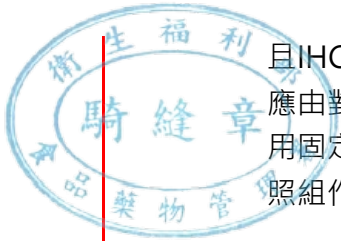
神經毒性

曾在Kadcyla的臨床試驗中，通報過周邊神經病變(主要為第1級且主要牽涉到感覺神經)(884位接受治療的病人中有14位出現 ≥ 3 級，884位接受治療的病人中有196位出現任何等級的周邊神經病變)。在隨機分配試驗(試驗1)中，Kadcyla治療組的周邊神經病變整體發生率為21.2%，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別為13.5% [見副作用/不良反應(8)]。Kadcyla治療組周邊神經病變 ≥ 3 級的發生率為2.2%，而接受lapatinib併用capecitabine治療的組別為0.2%。

針對出現第3或第4級周邊神經病變的病人，應該暫停使用Kadcyla，直到恢復至 $\leq$ 第2級為止。應持續執行臨床監測，觀察病人是否出現神經毒性的徵象與症狀[見臨床前安全性資料(10.3)]。

HER2檢測

偵測到HER2蛋白過度表現或基因放大狀態為選擇適合接受Kadcyla治療之病人的必要條件，因為只有針對此類病人做過試驗並且展現效益 [見適應症(2)與用法用量(3.1)及臨床試驗資料(12)]。在隨機分配試驗(試驗1)中，乳癌病人必須有HER2過度表現的佐證，其定義為Dako Herceptest™所測得的IHC分數為3+，或Dako HER2 FISH PharmDx™檢測工具所測得螢光原位雜交(FISH)法的放大率 ≥ 2.0 。針對FISH測得陽性



且IHC為0或1+的乳癌病人，資料很有限。

應由對所採技術具備專業認證的實驗室進行HER2狀態的評估。檢測進行不當(包括使用固定情況不佳的組織、未使用指定反應劑、偏離特定的檢測指示及並未加入適當對照組作為檢測結果驗證)可能導致結果喪失可信度。

外滲 (Extravasation)

曾在Kadcyla的臨床試驗中觀察到繼發於外滲的反應。常在輸注後24小時內觀察到此類反應，通常屬輕度反應，症狀包括紅斑、壓痛、皮膚不適、疼痛或輸注部位腫脹。藥品上市後所觀察到繼發於外滲後的表皮損傷或壞死的案例非常少見。尚未知是否有Kadcyla外滲專用的治療。在施打藥物期間應該密切監測輸注部位可能出現的皮下浸潤。

5.3 操作機械能力

Kadcyla對駕駛及機械操作能力不會造成影響，或影響可忽略。通報之不良反應(如疲倦、頭痛、暈眩與視力模糊)對駕駛及機械操作能力的意義不明。應告知出現輸注相關反應(潮紅、發抖、發燒、呼吸困難、低血壓或心跳快速)的病人不要駕駛及操作機械，直到症狀消退為止。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕用藥分級D [見警語與注意事項(5.1)]

風險摘要

Kadcyla若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。Kadcyla尚未針對懷孕婦女進行充份且有良好對照組的試驗。尚未針對trastuzumab emtansine執行過生殖與發育方面的毒理學試驗。儘管如此，已知或懷疑Kadcyla的2個成分(trastuzumab與DM1)使用於懷孕婦女時可能傷害胎兒或造成死胎。若於懷孕期間給予Kadcyla，或病人在Kadcyla治療期間懷孕，應告知病人藥物可能對胎兒造成的危害。應建議病人在接受Kadcyla治療期間以及施打最後1劑Kadcyla後7個月內，採用有效的避孕方式。

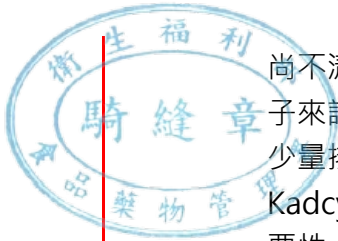
人類資料

藥品上市後，接受trastuzumab治療的孕婦曾發生羊水過少，有些甚至造成致命的肺臟發育不全、骨骼異常與新生兒死亡。上述個案的報告提到了懷孕婦女在接受trastuzumab單一療法或與化療併用後，均出現了羊水過少的情形。部分個案報告也提到停用trastuzumab後，羊水的指數回升。其中一個案例在羊水指數回升後重新開始接受trastuzumab治療，結果羊水過少的問題再次出現。

動物資料

未針對trastuzumab emtansine執行過生殖與發育方面的毒理學試驗。Kadcyla的細胞毒性成分DM1會破壞微管(microtubule)功能。DM1對於動物中快速分裂的細胞具有毒性而且也具備基因毒性，表示可能導致胚胎毒性與畸胎。在懷孕猴子施打最多25 mg/kg (約等於臨床劑量的7倍)劑量的trastuzumab試驗中，trastuzumab在孕程早期與晚期都越過了胎盤屏障(placental barrier)。胎兒血液與羊水中trastuzumab的濃度分別大約是母體血清濃度的33%與25%，但無有害發現。

6.2 哺乳



尚不清楚Kadcyla是否會排入人類乳汁中，但是已知IgG會排入人類乳汁。以授乳的猴子來說，產後使用25 mg/kg (約為Kadcyla臨床劑量的7倍)的trastuzumab劑量，會有少量排入乳汁(大約佔母體血清中濃度的0.3%)。因為很多藥物都會排入乳汁，且Kadcyla可能導致哺乳中的嬰兒出現嚴重的不良反應，所以應該考量藥物對於母體的重要性，然後決定是否停止餵食母乳或停用Kadcyla [見警語與注意事項(5.1)]。母親可於施打最後一劑Kadcyla的7個月後開始授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

避孕

具有生育能力的女性以及具有生育能力男性病人的女性伴侶，在接受Kadcyla治療期間以及施打最後一劑Kadcyla後至少7個月內，應採取有效的避孕措施。

懷孕期間投予Kadcyla可能導致胚胎-胎兒傷害。提供病人預防懷孕及懷孕計劃的相關諮詢。

分娩及生產

在分娩和生產過程中使用Kadcyla的安全性尚未被建立。

6.4 小兒

Kadcyla使用於孩童及青少年(<18歲)的安全性及療效資料尚未建立。

6.5 老年人

臨床試驗(試驗1)中有495位病人隨機分配接受Kadcyla的治療[見臨床研究(13.1)]，其中65位病人(13%)年齡≥ 65歲，11位病人(2%)年齡≥ 75歲。在年齡≥ 65歲的病人中(2個治療組n = 138)，無惡化存活期(PFS)與總存活期(OS)的危險比分別為1.06 (95% CI : 0.68、1.66)與1.05 (95% CI : 0.58、1.91)。

群體藥物動力學分析中，顯示年齡對於trastuzumab emtansine藥動性沒有具臨床意義的影響[見藥物動力學特性(11)]。

在KATHERINE (BO27938) 試驗收納743位接受Kadcyla的病人中，共58人 (8%) 年紀≥ 65歲，2人 (0.3%) 年紀≥ 75歲。Kadcyla的療效與安全性，在年紀≥ 65歲和< 65歲的病人間，整體而言沒有差異。但KATHERINE試驗中沒有收納足夠數量年紀≥ 75歲的病人，因此Kadcyla對於這群病人的療效與安全性尚不明。

6.6 肝功能不全

依據人類肝臟微粒體所做的體外試驗顯示，DM1是由CYP3A4/5代謝。尚未判定肝功能不全對於trastuzumab emtansine複合體(conjugate)的藥物動力學所產生的影響。具輕度或中度肝功能不全之病人無需調整開始劑量[見藥物動力學特性(11)]。Kadcyla並未在重度肝功能不全病人進行研究。由於已在Kadcyla觀察到肝毒性，因此治療有肝功能不全的病人時應小心[見警語與注意事項:肝臟毒性(5.1)]。

6.7 腎功能不全



不曾針對Kadcyla進行過專門的腎功能不全試驗。根據群體藥物動力學以及第3級或以上藥物不良反應與劑量調整分析的結果，輕度(肌酸酐廓清率[CLcr] 60至89 mL/min)或中度(CLcr 30至59 mL/min)腎功能不全的病人無需調整KADCYLA的劑量。由於現有資料有限，無法針對重度腎功能不全(CLcr低於30 mL/min)病人提供劑量調整的建議[見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

尚未針對Kadcyla的藥物交互作用執行過正式的試驗。體外試驗顯示：Kadcyla的細胞毒性成分DM1主要由CYP3A4代謝，比較少由CYP3A5代謝。應避免併用強效的CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin與voriconazole)與Kadcyla，因為可能增加DM1的暴露量與毒性。可考慮其他對CYP3A4不產生抑制或抑制可能性較低的藥物。如果無法避免併用強效的CYP3A4抑制劑，如可行，請考慮延後Kadcyla的治療，直到體內循環系統已經排出強效的CYP3A4抑制劑為止(大約是抑制劑的3個排除半衰期)。如果無法延後併用強效的CYP3A4抑制劑與Kadcyla治療，則應密切監測病人是否出現不良反應。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他章節中有更詳盡的討論：

- 肝臟毒性[見警語與注意事項(5.1)]
- 左心室功能不全[見警語與注意事項(5.1)]
- 胚胎-胎兒毒性[見警語與注意事項(5.1)]
- 肺部毒性[見警語與注意事項(5.1)]
- 輸注相關的反應、過敏反應[見警語與注意事項(5.1)]
- 血小板減少症[見警語與注意事項(5.1)]
- 神經毒性[見警語與注意事項(5.1)]

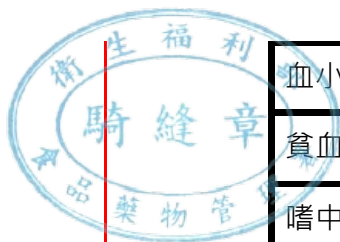
8.2 臨床試驗經驗

早期乳癌

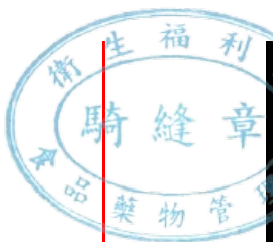
在BO27938 KATHERINE試驗中，已針對740位早期乳癌病人評估Kadcyla的安全性。根據MedDRA系統器官分類列出KATHERINE試驗中的藥物不良反應(表3)。藥物不良反應相對應的發生頻率以下述常規為類別依據：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)。

表3 於BO27938 (KATHERINE)試驗中接受Kadcyla治療的病人所發生的藥物不良反應

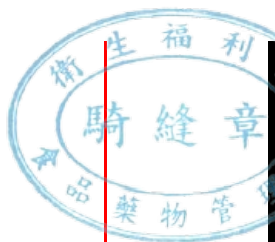
藥物不良反應 (MedDRA)	Kadcyla		
系統器官分類	所有等級(%) n=740	第3-5級(%) n=740	頻率類別
血液和淋巴系統異常			



血小板減少症	28.6	5.7	極常見
貧血	10.1	1.1	極常見
嗜中性白血球減少症	8.2	1.4	常見
心臟異常			
左心室功能不全	3.0	0.5	常見
眼睛異常			
流淚增加	5.5	0	常見
乾眼	4.5	0	常見
視力模糊	3.9	0	常見
結膜炎	3.5	0	常見
胃腸道異常			
噁心	41.6	0.5	極常見
便秘	16.9	0.1	極常見
口腔炎	15.1	0.1	極常見
嘔吐	14.7	0.5	極常見
口乾	13.5	0.1	極常見
腹瀉	12.3	0.8	極常見
腹痛	10.7	0.4	極常見
消化不良	4.5	0	常見
全身性異常與投藥部位狀況			
疲倦	49.1	1.1	極常見
發燒	10.4	0	極常見
寒顫	5.3	0	常見
周邊水腫	3.9	0	常見
虛弱	0.4	0	不常見
肝膽異常			



結節狀再生性增生	0.3	0.3	不常見
免疫系統異常			
藥物過敏	2.7	0.4	常見
受傷、中毒和因醫療處置造成的併發症			
輸注相關反應	1.6	0	常見
放射線治療引起的肺炎(radiation pneumonitis)	1.6	0.3	常見
感染及寄生蟲感染			
泌尿道感染	10.4	0.4	極常見
研究			
轉胺酶上升	32.6	1.6	極常見
血中鹼性磷酸酶上升	8.2	0	常見
血中膽紅素升高	6.6	0	常見
代謝及營養異常			
低血鉀症	6.8	1.2	常見
肌肉骨骼及結締組織異常			
肌肉骨骼疼痛	29.5	0.7	極常見
關節痛	27.3	0.1	極常見
肌痛	15.3	0.4	極常見
神經系統異常			
頭痛	28.2	0	極常見
周邊神經病變	27.7	1.6	極常見
頭暈	9.5	0.1	常見
味覺異常	7.7	0	常見
精神異常			
失眠	13.6	0	極常見



呼吸道、胸廓及縱膈異常			
流鼻血	21.5	0	極常見
咳嗽	13.5	0.1	極常見
呼吸困難	8.4	0.1	常見
肺炎 (pneumonitis)	0.9	0.1	不常見
皮膚及皮下組織異常			
搔癢	7.0	0	常見
皮疹	1.1	0	常見
血管異常			
出血	29.2	0.4*	極常見
高血壓	5.7	2.0	常見

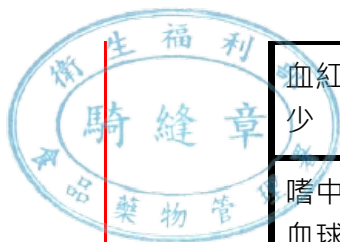
*包括一例第5級出血。

實驗室檢驗值異常

下表顯示病人在BO27938 (KATHERINE) 臨床試驗中接受Kadcyla治療後所觀察到的實驗室檢驗值異常。

表4 自BO27938 (KATHERINE) 試驗病人中觀察到的實驗室檢驗值異常

參數	Kadcyla (n=740)			Herceptin (n=720)		
	所有等級%	第3級%	第4級%	所有等級%	第3級%	第4級%
肝臟						
膽紅素上升	11	0	0	4	0.7	0
AST上升	79	0.8	0	21	0.1	0
ALT上升	55	0.7	0	21	0.1	0
血液學						
血小板減少	51	4	2	13	0.1	0.1



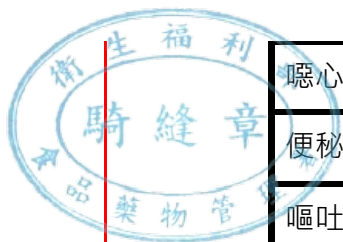
血紅素減少	31	1	0	29	0.3	0
嗜中性白血球減少	24	1	0	19	0.6	0.6
鉀						
鉀濃度下降	26	2	0.5	9	0.7	0.1

轉移性乳癌

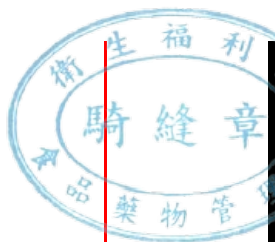
Kadcyla的安全性已在1871位病人的臨床試驗中進行評估。根據MedDRA系統器官分類列出臨床試驗中的藥物不良反應(表5)。各藥物不良反應相對應的發生頻率以下述常規為類別依據: 極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)。

表5 於臨床試驗中以Kadcyla治療病人發生的不良反應

藥物不良反應 (MedDRA)	Kadcyla		
系統器官分類	所有等級 (%) n = 1871	第3-5級 (%) n = 1871	頻率類別
血液及淋巴系統異常			
血小板減少症	24.9	8.7	極常見
貧血	14.6	3.8	極常見
嗜中性白血球減少症	8.1	2.6	常見
心臟異常			
左心室功能不全	2.2	0.4	常見
眼睛異常			
乾眼	5.7	0.0	常見
流淚增加	4.1	0.0	常見
視力模糊	4.0	0.0	常見
結膜炎	3.8	0.0	常見
胃腸道異常			



噁心	40.0	0.8	極常見
便秘	23.7	0.4	極常見
嘔吐	19.9	1.0	極常見
腹瀉	19.2	0.7	極常見
口乾	16.0	<0.1	極常見
腹痛	15.9	0.9	極常見
口腔炎	15.4	0.1	極常見
消化不良	8.0	0.1	常見
全身性異常與投藥部位狀況			
疲倦	36.8	2.5	極常見
發燒	23.0	0.2	極常見
虛弱	16.3	1.1	極常見
寒顫	10.3	≤ 0.1	極常見
周邊水腫	8.1	0.1	常見
肝膽異常			
門脈高血壓	0.3	0.1	不常見
肝衰竭	0.1	0.1	不常見
結節狀再生性增生	0.1	0.0	不常見
免疫系統異常			
藥物過敏	2.6	0.1	常見
感染及寄生蟲感染			
尿道感染	11.9	0.4	極常見
受傷、中毒、因醫療處置造成的併發症			
輸注相關反應	4.0	0.3	常見
研究			
轉胺酶濃度上升	24.2	7.2	極常見



血中鹼性磷酸水解酶濃度上升	5.3	0.5	常見
代謝及營養異常			
低血鉀	11.0	2.4	極常見
肌肉骨骼及結締組織異常			
肌肉骨骼疼痛	35.5	2.4	極常見
關節痛	18.9	0.6	極常見
肌痛	12.9	0.3	極常見
神經系統異常			
頭痛	28.1	0.6	極常見
周邊神經病變	23.0	1.3	極常見
頭暈	9.5	0.2	常見
味覺異常	6.4	0.0	常見
精神異常			
失眠	11.7	0.2	極常見
呼吸、胸廓及縱隔異常			
流鼻血	24.3	0.4	極常見
咳嗽	19.5	0.1	極常見
呼吸困難	13.4	1.5	極常見
肺炎 (pneumonitis)	0.7	0.1	不常見
皮膚及皮下組織異常			
皮疹	12.4	0.3	極常見
搔癢	6.0	≤ 0.1	常見
血管異常			
出血	34.8	2.2	極常見
高血壓	6.5	1.7	常見

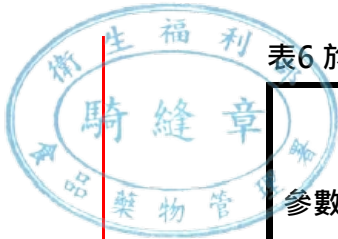


表6 於EMILIA (BO21977) 試驗中的實驗室檢驗值異常

參數	Kadcyla (3.6 mg/kg)			Lapatinib (1250 mg) + Capecitabine (2000 mg/m ²)		
	所有等級%	第3級%	第4級%	所有等級%	第3級%	第4級%
肝臟						
膽紅素上升	21	< 1	0	57	2	0
AST上升	98	8	< 1	65	3	0
ALT上升	82	5	< 1	54	3	0
血液學						
血小板減少	85	14	3	21	< 1	< 1
血紅素減少	63	5	1	64	3	< 1
嗜中性白血球減少	41	4	< 1	38	6	2
鉀						
鉀濃度下降	35	3	< 1	31	6	< 1

心臟電生理

曾在一項針對51位HER2陽性的轉移性乳癌病人所執行的開放性單一組別試驗中，評估過Kadcyla多重劑量(每3週3.6 mg/kg)對於QTc間隔的影響。在本試驗中，並未偵測到平均QT間隔方面有出現任何重大(即> 20 ms)變化。

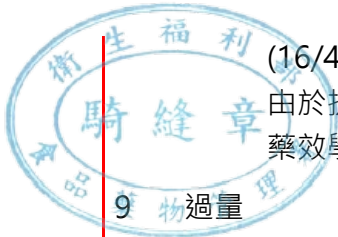
免疫原性

可觀察到的抗藥物抗體(ADA) 反應發生率高度取決於檢測的敏感度和特異性。

不同的檢測方法使得下述研究中的抗藥物抗體 (ADA) 反應發生率與其他研究中的抗藥物抗體 (ADA) 反應發生率無法進行有意義的比較，包括 Kadcyla 或其他trastuzumab 產品的研究。

在多個時間點針對7個臨床試驗共1243位病人，測試對於Kadcyla的抗藥物抗體(ADA) 反應。施打Kadcyla後，有5.1% (64/1243)的病人在施打後的1個或以上的時間點，測得anti-Kadcyla抗體呈陽性反應。在第I期和第II期試驗中，有6.4% (24/376)的病人測得anti-Kadcyla抗體呈陽性反應。

在EMILIA (BO21977) 試驗中，有5.2% (24/466)的病人測得anti-Kadcyla抗體陽性，其中13位的中和抗體測試亦呈陽性。在KATHERINE (BO27938) 試驗中，有4.0%



(16/401)的病人測得anti-Kadcyla抗體陽性，其中5位的中和抗體測試亦呈陽性。

由於抗藥物抗體 (ADA) 反應發生率較低，這些抗藥物抗體對 Kadcyla 的藥物動力學、藥效學、安全性和/或有效性的影響尚不清楚。

針對過量使用Kadcyla，目前無已知解藥。臨床試驗中，曾通報過Kadcyla過量使用(約建議劑量的兩倍)導致第2級血小板減少症(4天後緩解)與一件死亡的案例。死亡的案例中，病人錯誤地接受到劑量 6 mg/kg的Kadcyla，並於過量後大約3週死亡；死因及與Kadcyla之間的因果關係並未確立。

10 藥理特性

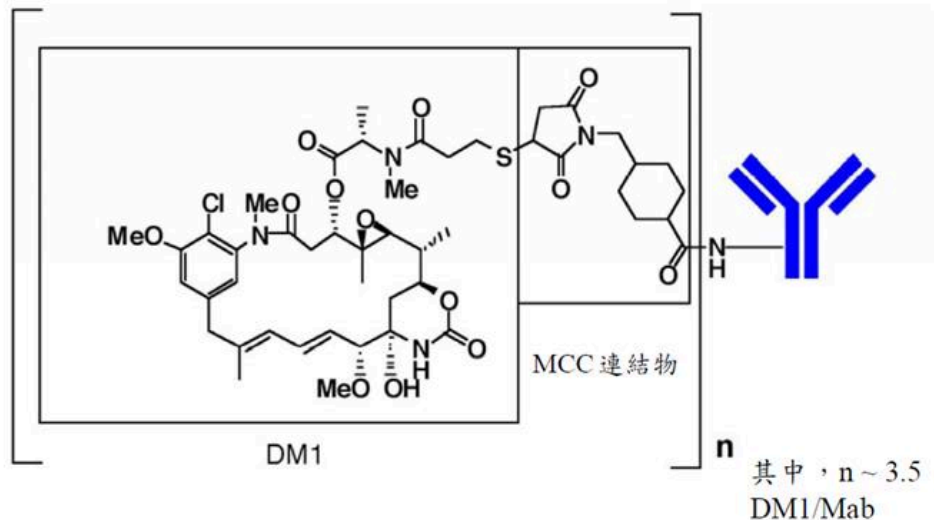
10.1 作用機轉

Trastuzumab emtansine是鎖定HER2的抗體藥物複合體。抗體是人類抗HER2 IgG1 - (trastuzumab)。小分子細胞毒素DM1是微管抑制劑。結合到HER2受體的第IV小區後，trastuzumab emtansine開始以受體為媒介進行內化，之後的溶酶體降解過程讓細胞內釋放含有DM1的細胞毒性代謝物。DM1結合到微管蛋白(tubulin)的過程會破壞細胞內的微管網絡，導致細胞周期阻滯與細胞凋亡。此外，體外試驗顯示，trastuzumab emtansine 與trastuzumab 類似，也會抑制HER2受體訊息傳遞的功能，引起抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性，並抑制HER2過度表現的人類乳癌細胞內的HER2胞外區脫落。

10.2 藥效藥理特性

Kadcyla (trastuzumab emtansine)是一種鎖定HER2的抗體藥物複合體(ADC)，成分包含人類抗HER2 IgG1 - (trastuzumab)，透過穩定的硫醚結合物MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate)與微管抑制藥物DM1 (一種maytansine衍生物)進行共價連結(covalently linked)。Emtansine是指MCC-DM1複合物(complex)。

抗體trastuzumab是特性已經充分界定的重組單株抗體，由哺乳動物(中國倉鼠卵巢)的細胞製造而來。小分子成分(DM1與MCC)則是透過化學合成製造而來。Trastuzumab emtansine每抗體平均含有3.5個DM1分子。Trastuzumab emtansine的化學式如下：



註：括弧內的化學式是DM1 + MCC，代表emtansine成分。每個trastuzumab (Mab) 分子的n平均為3.5個DM1分子。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

尚未針對trastuzumab emtansine執行過致癌性試驗。體外的單一劑量大鼠骨髓微核試驗(rat bone marrow micronucleus assay)中，暴露量與施打Kadcyla的人類受試者中測得的DM1平均最大濃度相當時，DM1具致非整倍體性(aneugenic)及致染色體斷裂性(clastogenic)。但是在體外細菌回復突變(Ames)試驗中，DM1並不會導致突變(mutagenic)。

動物毒性試驗結果顯示，Kadcyla可能影響人類的生育能力。在一項針對大鼠所做的單劑量trastuzumab emtansine毒性試驗中，在嚴重毒性劑量(60 mg/kg；根據AUC [曲線下面積]大約是臨床暴露量的4倍)下，有觀察到和睪丸與副睪丸重量增加相關的生精小管(seminiferous tubule)退化伴隨睪丸出血的情況。相同的劑量使用於雌大鼠時，造成了卵巢內有出血的徵象與黃體壞死。以高達30 mg/kg (根據AUC大約是臨床暴露量的7倍)的劑量每3週施打trastuzumab emtansine一次，為期12週(共4劑)，猴子出現副睪丸、前列腺、睪丸、精囊與子宮等重量減少的情況，但是這類作用的判讀結果不明，因為納入的動物性成熟度不一。

動物毒理學及/或藥理學

接受劑量高達30 mg/kg (根據AUC大約是臨床暴露量的7倍)的trastuzumab emtansine治療猴子時，出現與劑量相關的坐骨神經軸突退化，伴隨許旺氏細胞(Schwann cell)肥大或增生，以及脊椎背索(dorsal funiculus) 軸突退化等問題。根據細胞毒性成分DM1的作用機轉，臨床上可能會造成神經毒性[見警語與注意事項(5.1)]。

11 藥物動力學特性

在一項第1期試驗以及一項合併5個乳癌病人試驗之試驗數據，針對trastuzumab emtansine複合體(ADC)所做的群體藥物動力學分析中，評估了Kadcyla的藥物動力學。試驗資料以從中央腔室進行一級排除(first-order elimination)的線性二室模式(two-compartment model)中，適度



地說明了ADC的濃度-時間資料。除了ADC外，也判定了總抗體(結合與未結合的trastuzumab)及DM1的藥物動力學。Kadcyla的藥物動力學歸納如下。

Trastuzumab emtansine的群體藥物動力學分析顯示不同疾病狀態(術後vs轉移)的Kadcyla暴露量並無差異。

分佈

在接近輸注結束時可觀察到ADC與DM1的最大濃度(C_{max})。在EMILIA (BO21977)試驗中，施打Kadcyla後ADC與DM1於第1周期的 C_{max} 平均值($\pm$ 標準差)分別為83.4 ($\pm$ 16.5) μ g/mL與4.61 ($\pm$ 1.61) ng/mL。在KATHERINE (BO29738) 試驗中，施打Kadcyla後ADC與DM1於第1周期的 C_{max} 平均值($\pm$ 標準差)分別為72.6 ($\pm$ 24.3) μ g/mL與4.71 ($\pm$ 2.25) ng/mL。

依據體外試驗結果，平均有93%的DM1結合至人類血漿蛋白。依據體外試驗結果，DM1是P-glycoprotein (P-gp)糖化蛋白質的受質。

群體藥物動力學分析顯示，ADC的中央分佈體積為3.13 L。

代謝

體外試驗顯示Kadcyla的小分子成分DM1藉由CYP3A4/5代謝。DM1不會抑制或誘導體外主要的CYP450酵素。於臨床試驗中人類血漿中僅能偵測到低濃度的trastuzumab emtansine代謝物MCC-DM1、Lys-MCC-DM1與DM1。

排除

群體藥物動力學分析顯示，在靜脈輸注Kadcyla後，ADC的廓清率為0.68 L/day，排除半衰期($t_{1/2}$)大約4天。每3週重複透過靜脈輸注給藥後，並未觀察到Kadcyla累積的情況。

在群體藥物動力學分析($n = 671$)中，體重、根據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)判定的直徑最長目標病灶總數、HER2胞外區(ECD)濃度、AST、白蛋白與基期trastuzumab 濃度被認為對trastuzumab emtansine廓清率具有統計意義的共變數。但是，除了體重外，其他共變數對Kadcyla暴露量應不具有臨床意義的影響。因此根據體重決定每3週施打3.6 mg/kg的劑量，而不針對其他共變數調整劑量應為適當。

腎功能不全的影響

針對668位病人(含中度[CL_{Cr} 30 - 59 mL/min, $n = 53$]與輕度[CL_{Cr} 60 - 89 mL/min, $n = 254$]腎功能不全的病人)所做的群體藥物動力學分析結果顯示：相較於正常腎臟功能($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min, $n = 361$)，輕度至中度腎功能不全並不會影響ADC的藥物動力學。在重度($CL_{Cr} < 30$ mL/min)腎功能不全方面，目前只有一位病人的資料[見特殊族群的使用(8.6)]。

肝功能不全

肝臟是代謝DM1及含有DM1代謝物的主要器官。曾在肝功能正常($n = 10$)、輕度(Child-Pugh A; $n = 10$)及中度(Child-Pugh B; $n = 8$)肝功能不全的HER2陽性轉移性乳癌病人給予3.6 mg/kg Kadcyla後，評估trastuzumab emtansine 及含有DM1代謝物之藥物動力學。

-有肝功能不全及無肝功能不全的病人其DM1及含有DM1代謝物(Lys-MCC-DM1 及MCC-DM1)之血漿濃度低且是相似的。

-Trastuzumab emtansine於第一周期在輕度及中度肝功能不全病人之體內暴露量(AUC)相較於正常肝功能病人分別低了約38%及67%。經重複給藥後，trastuzumab emtansine於第三周期在輕度或中度肝功能不全病人的暴露量(AUC)介於在肝功能正常病人所觀察到的範圍內。

未針對重度肝功能不全病人(Child-Pugh class C)進行正式的藥物動力學研究，也沒有蒐集群體藥物動力學的資料。

年齡與種族的影響

群體藥物動力學分析的結果顯示，年齡(< 65 [$n = 577$] ; 65 - 75 [$n = 78$] ; > 75 [$n = 16$])與種

族(亞洲人[n = 73]；非亞洲人[n = 598])對於trastuzumab emtansine的藥物動力學不具臨床意義的影響。

12 臨床試驗資料

轉移性乳癌

曾針對991位HER2陽性、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌病人執行一項隨機分配、多中心的開放標記試驗，藉此評估Kadcyla的療效。納入試驗前必須曾經接受過taxane或Herceptin (trastuzumab) 類相關治療。先前使用輔助治療的病人必須在治療期間或完成輔助治療後6個月內出現復發。乳房腫瘤檢體需顯示HER2過度表現，定義為中央實驗室判定IHC分數為3+或FISH法的放大比例 ≥ 2.0 。病人隨機分配(1:1)接受lapatinib併用capecitabine或Kadcyla的治療。隨機分配依照地區別(美國、西歐、其他)、之前接受過針對無法切除的局部晚期乳癌或轉移性乳癌化療的次數(0 - 1, > 1)，以及主持人判定為內臟或非內臟轉移等因子分層，執行分層隨機分配。

Kadcyla組在每個21天周期的第1天經由靜脈施打3.6 mg/kg的Kadcyla。Lapatinib組在每個21天周期每天口服1次1250 mg/day的lapatinib，及在每個21天週期的第1-14天每天口服2次1000 mg/m²的capecitabine。病人持續接受Kadcyla或lapatinib 併用capecitabine的治療，直到疾病惡化、撤銷同意或出現無法接受的毒性為止。於執行主要療效分析時，Kadcyla使用藥物時間中位數為5.7個月(範圍：0 - 28.4)，lapatinib為4.9個月(範圍：0 - 30.8)，capecitabine為4.8個月(範圍：0 - 30.4)。

本試驗的共同主要療效指標為無惡化存活期(PFS，其為根據獨立的審核委員會[IRC]所做的腫瘤反應評估結果)與整體存活期(OS)。PFS是指自隨機分配日至疾病惡化或任何原因死亡(以先發生者為準)日為止的這段時間。整體存活期，定義為自隨機分配到因任何原因死亡的時間。其他指標包括PFS (以主持人所做的腫瘤反應評估為依據)、客觀反應率(ORR)、反應期間與症狀出現惡化時間。

各治療組間病人人口統計學及基期腫瘤特徵的分布相當。所有病人在納入試驗時都有轉移性疾病。年齡中位數約53歲(範圍：24 - 84歲)，74%為白種人，18%為亞洲人，5%為黑人。除了5位病人外，其餘皆為女性。有27%的病人在美國、32%在歐洲以及16%在亞洲參與本試驗。在腫瘤預後特徵方面，包括荷爾蒙受體狀態(陽性55%，陰性43%)、存在內臟轉移比率(68%)，僅有非內臟轉移比率(33%)，以及轉移部位數目(< 3: 61%， ≥ 3 : 37%)等兩個，治療組亦相當類似。

絕大多數的病人(88%)之前都曾接受過轉移性疾病的全身治療。12%的病人之前只接受過術前輔助或術後輔助療法，而且病情在治療後6個月內復發。除了一位病人外，其餘病人在納入試驗前都接受過Herceptin (trastuzumab) 的治療，其中大約85%的病人於發生轉移性疾病時接受Herceptin (trastuzumab) 治療。有超過99%的病人在納入試驗前接受過taxane類藥物，61%接受過anthracycline的治療。整體而言，病人針對轉移性疾病接受全身性治療藥物的種類中位數為3。在荷爾蒙受體陽性腫瘤病人中，44.4%曾接受輔助荷爾蒙治療，44.8%曾因局部惡化/轉移性疾病接受荷爾蒙治療。

此項隨機分配試驗的結果顯示：相對於lapatinib併用capecitabine治療，Kadcyla治療顯著地改善IRC評估的無惡化存活期(PFS)[風險比(HR) = 0.65，95%信賴區間(CI)：0.55、0.77， $p < 0.0001$]，Kadcyla治療組與lapatinib併用capecitabine治療的組別相較，PFS中位數增加了3.2個月，其PFS中位數分別為9.6個月及6.4個月。見表7及圖1。主持人評估的PFS與IRC評估的PFS結果相當。

執行PFS分析時，已有223位病人死亡。大部分死亡的案例發生於lapatinib併用capecitabine治療組(26%)，Kadcyla組則僅有19%發生死亡。但是，第一次期中分析的結果未達事先設定的提早停止試驗邊界點。而於OS第2次期中分析時，已經發生了331個死亡事件。分析結果顯示，病人接受Kadcyla治療顯著地改善病人存活期(HR = 0.68，95% CI：0.55、0.85；p = 0.0006)。且此項分析結果達到了預先設定的因療效提早停止試驗邊界點(HR = 0.73或p = 0.0037)。OS第二次期中分析結果顯示Kadcyla組的存活期中位數為30.9個月，lapatinib併用capecitabine組為25.1個月。見表7及圖2。

根據分層因子、重要基期人口學與疾病特徵，以及之前接受過的治療等之類別所執行的次群體分析結果顯示，Kadcyla治療於各個次群體皆具有PFS與OS的治療效益。在罹患荷爾蒙受體陰性疾病的病人次群體中(n = 426)，PFS與OS的風險比分別為0.56 (95% CI：0.44、0.72)與0.75 (95% CI：0.54、1.03)。在罹患荷爾蒙受體陽性疾病的病人次群體中(n = 545)，PFS與OS的風險比分別為0.72 (95% CI：0.58、0.91)與0.62 (95% CI：0.46、0.85)。在腫瘤無法測量的病人次群體中(n = 205)，IRC評估的PFS以及OS的風險比分別為0.91 (95% CI：0.59、1.42)與0.96 (95% CI：0.54、1.68)；在腫瘤可測量的病人次群體，風險比則分別為0.62 (95% CI：0.52、0.75)與0.65 (95% CI：0.51、0.82)。年齡小於65歲的病人(n = 853)中，PFS與OS的風險比分別為0.62 (95% CI：0.52、0.74)與0.66 (95% CI：0.52、0.83)。在年齡≥ 65歲的病人(n = 138)中，PFS與OS的風險比分別為1.06 (95% CI：0.68、1.66)與1.05 (95% CI：0.58、1.91)。

表7 試驗1療效摘要

	Kadcyla N = 495	Lapatinib + Capecitabine N = 496
疾病無惡化存活期(獨立審查)		
出現事件的病人人數(%)	265 (53.5%)	304 (61.3%)
PFS中位數(月)	9.6	6.4
危險比(分層分析*)	0.650	
危險比的95% CI	(0.549, 0.771)	
p值(對數等級[Log-Rank]檢定，分層分析*)	< 0.0001	
整體存活期**		
死亡的病人數(%)	149 (30.1%)	182 (36.7%)
存活期中位數(月)	30.9	25.1
危險比(分層分析*)	0.682	
危險比的95% CI	(0.548, 0.849)	
p值(對數等級[Log-Rank]檢定*)	0.0006	

客觀反應率(ORR·獨立審查)

具可測量疾病的病人

397

389

出現OR的病人人數(%)

173 (43.6%)

120 (30.8%)

差異(95% CI)

12.7% (6.0, 19.4)

客觀反應期間(月)

出現OR的病人人數

173

120

中位數期間(95% CI)

12.6 (8.4, 20.8)

6.5 (5.5, 7.2)

PFS：無惡化存活期；OR：客觀反應

* 依照地區別(美國、西歐、其他)、針對局部晚期或轉移性疾病之前接受過化療的次數(0 - 1 或 > 1)，以及內臟或非內臟轉移等分層，執行分層分析。

**在觀察到331個事件時執行了OS的第2次期中分析，結果列於本表。

圖1 試驗1中IRC評估的無惡化存活期Kaplan-Meier曲線

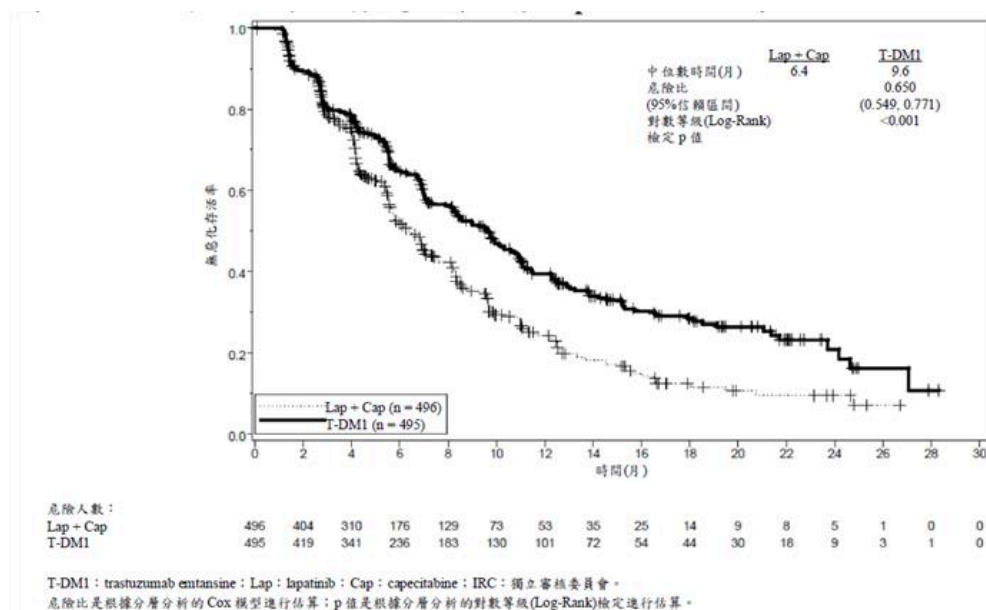
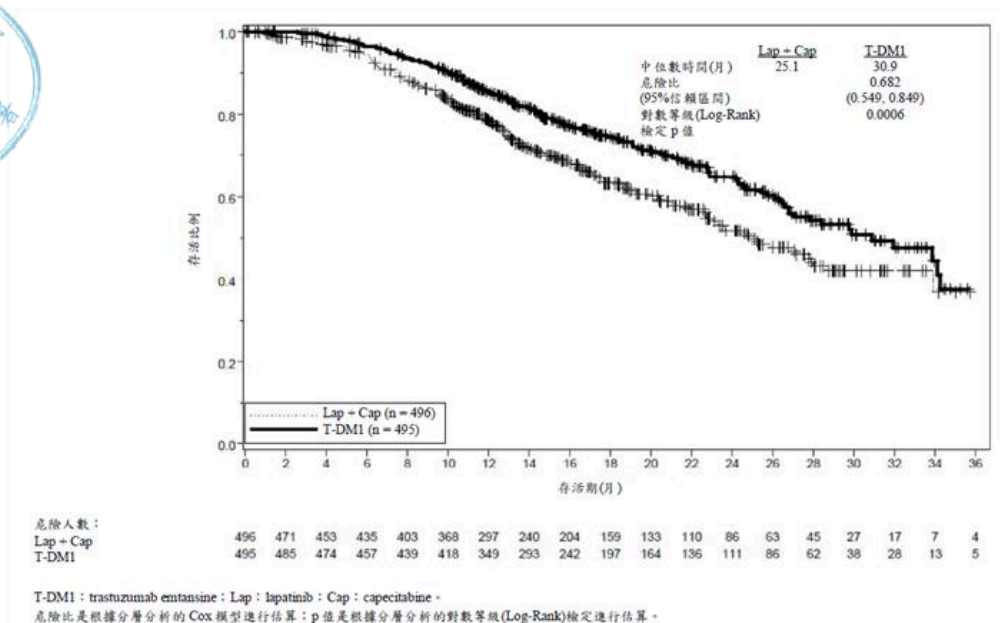


圖2 試驗1總存活期的Kaplan-Meier曲線



早期乳癌

KATHERINE (BO27938)是一項隨機分配、多中心、開放性試驗，其受試者為1486位HER2陽性、早期乳癌的病人，於試驗納入前，曾以含taxane與Herceptin (trastuzumab) 為基礎的治療作為術前療法的一部分，而在手術治療後乳房和/或腋下淋巴結仍有殘留病灶者。病人在接受試驗療程的同時，也依據當地規範接受放射療法和/或荷爾蒙療法。需藉由病人的乳房腫瘤檢體，以中央實驗室檢測判定IHC分數為3+或ISH法的放大率 ≥ 2.0 ，確認HER2基因過度表現。病人依隨機分配(1:1)接受Herceptin (trastuzumab) 或Kadcyla的治療。隨機分配依疾病表現時的臨床分期(可手術 vs. 無法手術)、荷爾蒙受體狀態(ER or PR陽性 vs. ER陰性且PR陰性或未知)、術前HER2標靶療法(Herceptin (trastuzumab) vs. Herceptin (trastuzumab) 加上其他的HER2標靶藥物)以及術前療法後評估的淋巴結病理狀態(淋巴結陽性 vs. 淋巴結陰性)進行分層。

在為期21天週期的第1天經由靜脈輸注施打3.6 mg/kg的Kadcyla。在為期21天週期的第1天經由靜脈輸注施打6 mg/kg的Herceptin (trastuzumab)。除非病人疾病復發、主動退出試驗或出現無法接受的毒性等任一情況，否則病人將接受Kadcyla或Herceptin (trastuzumab) 治療共14個週期。在數據分析當下，Kadcyla的治療期中位數為10個月(範圍: 1-12)，而Herceptin (trastuzumab) 的治療期中位數為10個月(範圍: 1-13)。停用Kadcyla的病人可依據毒性考量以及試驗主持人判斷以含Herceptin (trastuzumab) 的HER2標靶療法完成原定為期14個週期的治療。

試驗的主要療效指標為無侵犯性疾病存活期(IDFS)。IDFS的定義為從隨機分配日到首次發生同側乳房侵犯性乳癌復發、同側局部或區域性侵犯性乳癌復發、遠端復發、對側侵犯性乳癌或任何原因死亡的期間。其他指標包含IDFS-包括第二種原發性非乳房癌症、無疾病存活期(DFS)、總存活期(OS)與無遠端復發間期(DRFI)。

各治療組間病人的人口統計學及其基期腫瘤的特徵分布相當平均。年齡中位數約為49歲(範圍: 23-80歲)，72.8%為白種人、8.7%為亞洲人、2.7%為黑人或非裔美國人。除了5位病人外，其餘皆為女性。22.5%的病人自北美洲納入、54.2%自歐洲納入、23.3%則自世界其他地區納入。腫瘤預後特徵在各試驗組中均相似，包括荷爾蒙受體狀態(陽性:72.3%; 陰性: 27.7%)、疾病表現時的臨床分期(不可手術: 25.3%; 可手術: 74.8%)以及術前療法後的病理結節狀態(結節陽性: 46.4%; 結節陰性或未評估: 53.6%)。

大多數病人 (76.9%) 曾接受含anthracycline的術前化學治療。19.5%的病人在其術前療法中曾接受Herceptin (trastuzumab) 以外的另一種HER2標靶藥物。接受第二種術前HER2標靶療法的病人中，有93.8%使用PERJETA (pertuzumab)作為第二種治療藥物。

在主要療效指標分析時，相對於Herceptin (trastuzumab)，接收trastuzumab emtansine治療的病人其IDFS較具有臨床意義及統計上的顯著改善 ($HR = 0.50$ ，95% CI [0.39, 0.64]， $p < 0.0001$)，相當於IDFS事件的風險降低50%。在trastuzumab emtansine組相較於Herceptin (trastuzumab) 組中的3年IDFS率估計值分別為88.3%和77.0%。詳見表8及圖3。

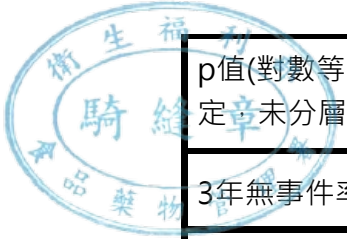
在意圖治療 (ITT) 族群觀察到 385 例IDFS 事件時，進行最終描述性 IDFS 分析和第二次 OS 期中分析。此時，在 ITT 族群中觀察到 215 例 OS 事件，追蹤時間的中位數為 101 個月。

在最終描述性 IDFS 分析中，與Herceptin (trastuzumab) 相比，trastuzumab emtansine 將 IDFS 事件的風險降低了 46% (未分層 $HR=0.54$; 95% CI: 0.44-0.66)。在trastuzumab emtansine組以及Herceptin (trastuzumab) 組中的7年IDFS無事件發生率估計值分別為80.8% (95% CI: 77.86, 83.78) 和67.1% (95% CI: 63.49, 70.65)。最終描述性 IDFS 的分析結果與初步分析時一致。

第二次OS 期中分析結果顯示，相較於Herceptin (trastuzumab)，trastuzumab emtansine 的 OS 具有臨床意義及統計上的改善 (OS 事件風險降低34%；未分層 $HR = 0.66$ ，95% CI: 0.51, 0.87， $p=0.0027$)。與接受Herceptin (trastuzumab) 治療的病人 (84.4%) 相比，接受 trastuzumab emtansine治療的病人 (89.1%) 的 7 年OS存活率提高了 4.7% (詳見表8 及圖 5)。

表8 KATHERINE 試驗的療效摘要

	Herceptin (trastuzumab) N = 743	Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) N = 743
主要療效指標		
無侵犯性疾病存活期(IDFS) ¹		
發生事件的病人人數(%)	165 (22.2%)	91 (12.2%)
風險比[95%CI]	0.50 [0.39, 0.64]	
p值(對數等級[Log-Rank]檢定，未分層)	<0.0001	
3年無事件率 ² ，% [95% CI]	77.0 [73.78, 80.26]	88.3 [85.81, 90.72]
次要療效指標³		
IDFS-包括第二種原發性非乳房癌症^{1,5}		
發生事件的病人人數(%)	167 (22.5%)	95 (12.8%)
風險比[95%信賴區間]	0.51 [0.40, 0.66]	



p值(對數等級[Log-Rank]檢定，未分層)	<0.0001	
3年無事件率 ² ，% [95% CI]	76.9 [73.65, 80.14]	87.7 [85.18, 90.18]
無疾病存活期(DFS)^{1,5}		
發生事件的病人人數(%)	167 (22.5%)	98 (13.2%)
風險比[95%CI]	0.53 [0.41, 0.68]	
p值(對數等級[Log-Rank]檢定，未分層)	<0.0001	
3年無事件率 ² ，% [95% CI]	76.9 [73.65, 80.14]	87.4 [84.88, 89.93]
總存活期(OS)^{3,4}		
發生事件的病人人數(%)	126 (17.0%)	89 (12.0%)
風險比[95%信賴區間]	0.66 [0.51, 0.87]	
p值(對數等級[Log-Rank]檢定，未分層)	0.0027	
7年存活率 ² ，% [95% CI]	84.4 [81.58, 87.16]	89.1 [86.71, 91.42]
無遠端復發間期 (DRFI)^{1, 5}		
發生事件的病人人數 (%)	121 (16.3%)	78 (10.5%)
風險比 [95% 信賴區間]	0.60 [0.45, 0.79]	
p-值 (對數等級[Log-Rank]檢定，未分層)	0.0003	
3 年無事件率 ² ，% [95% CI]	83.0 [80.10, 85.92]	89.7 [87.37, 92.01]

縮寫參照表(表8)：HR: 風險比；CI: 信賴區間

1. 資料來自第一次期中分析
2. 3年無事件率與7年存活率取自Kaplan-Meier估計值
3. IDFS與OS採用階層檢定
4. 資料來自第二次期中分析
5. 這些次要指標未經過多重檢定調整

圖3 KATHERINE試驗中無侵犯性疾病存活期的Kaplan-Meier曲線

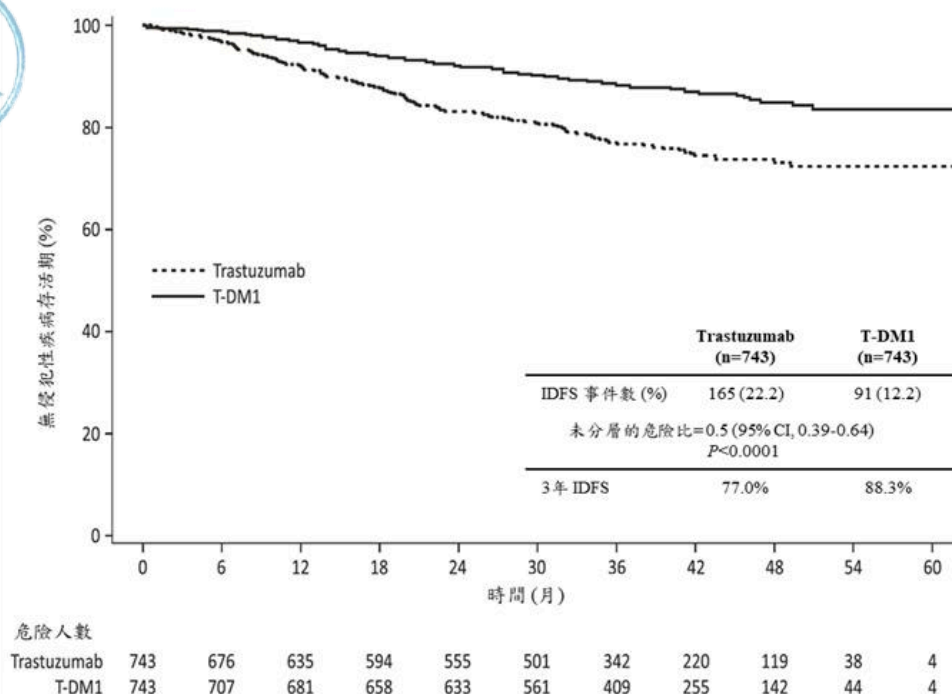


圖4 KATHERINE試驗中遠端無復發間期的Kaplan-Meier曲線

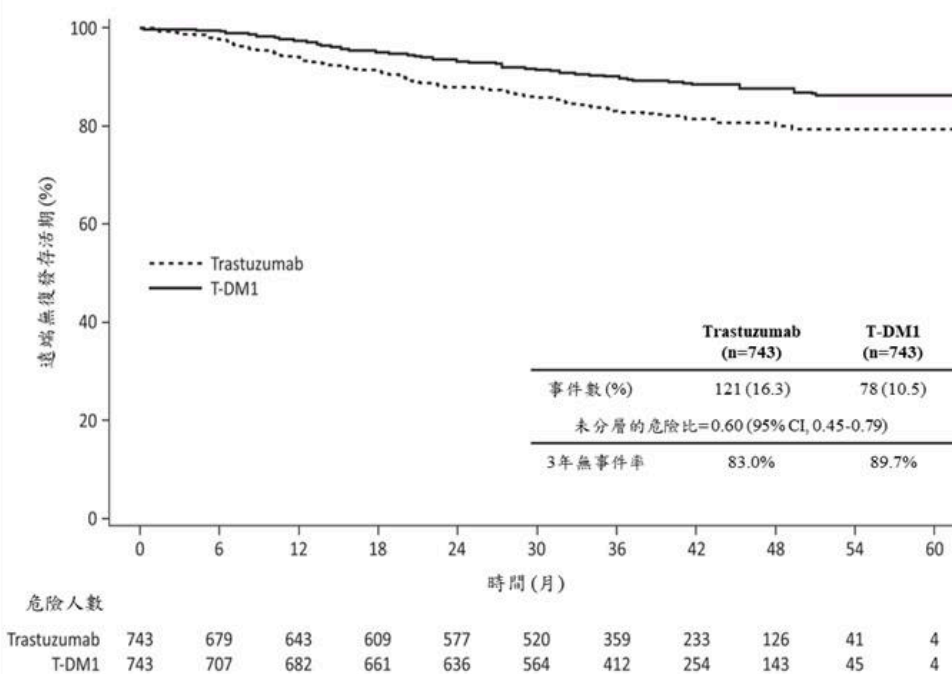
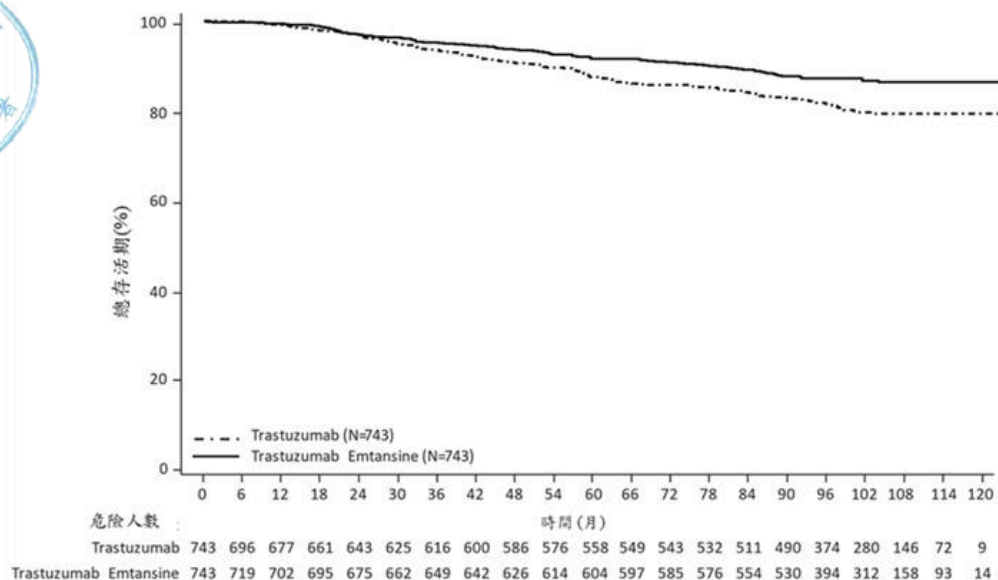


圖5 KATHERINE試驗中更新的總存活期 Kaplan-Meier 曲線



在KATHERINE試驗中，在所有預先定義的次群體中都看到了Kadcyla 對 IDFS 一致性的治療效益，支持了整體結果的穩健性。

在荷爾蒙受體陰性疾病的病人次群體中 (n=412, 27.7%)，IDFS 的風險比為 0.50 (95% CI: 0.33, 0.74)。在荷爾蒙受體陽性疾病的病人次群體中 (n=1074, 72.3%)，IDFS 的風險比為 0.48 (95% CI: 0.35, 0.67)。在接受Herceptin (trastuzumab) 及化療術前輔助療法的病人次群體中 (n=1196, 80.5%)，IDFS 的風險比為 0.49 (95% CI: 0.37, 0.65)。在接受Herceptin (trastuzumab) 加上第二種 HER2 標靶藥物以及化療的術前輔助療法的病人次群體中 (n=290, 19.5%)，IDFS 的風險比為 0.54 (95% CI: 0.27, 1.06)。在術前輔助療法後淋巴結陽性的病人中 (n=689, 46.4%)，其 IDFS 風險比為 0.52 (95% CI: 0.38, 0.71)。在術前輔助療法後淋巴結陰性或未評估的病人中 (n=797, 53.6%)，其 IDFS 的風險比為 0.44 (95% CI: 0.28, 0.68)。

第二次 OS期中分析時，在意圖治療 (ITT) 族群中所觀察到的OS 治療效益也在各個評估的關鍵臨床相關次群體中觀察到，支持了整體結果的穩健性。在荷爾蒙受體陰性疾病的病人次群體中 (n=412, 27.7%)，OS 的風險比為 0.73 (95% CI: 0.48, 1.13)。在荷爾蒙受體陽性疾病的病人次群體中 (n=1074, 72.3%)，OS 的風險比為 0.60 (95% CI: 0.42, 0.85)。在接受Herceptin (trastuzumab) 及化療術前輔助治療的病人次群體中 (n=1196, 80.5%)，其OS 的風險比為 0.68 (95% CI: 0.51, 0.91)。在接受Herceptin (trastuzumab) 加上第二種 HER2 標靶藥物以及化療的病人次群體中 (n=290, 19.5%)，其OS 的風險比為 0.57 (95% CI: 0.28, 1.16)。術前輔助療法後淋巴結陽性的病人中 (n=688, 46.3%)，其 OS 風險比為 0.61 (95% CI: 0.44, 0.84)。在術前輔助療法後淋巴結陰性或未評估的病人中 (n=798, 53.7%)，其OS 的風險比為 0.74 (95% CI: 0.45, 1.21)。

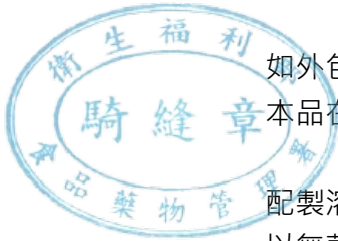
13 包裝及儲存

13.1 包裝

小瓶裝

100毫克、160毫克小瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期



如外包裝所示。

本品在超過外盒上所標示的有效日期(EXP)之後即不可使用。

配製溶液的架貯期

以無菌注射用水配製的小瓶裝藥品應於配製後立即使用。若未立即使用，配製後的小瓶裝藥品可於2-8°C的溫度下保存達24小時，之後則必須丟棄。

配製後的溶液不可冷凍。

含有配製藥品之輸注溶液的架貯期

將配製後的Kadcyla溶液注入裝有0.9%氯化鈉注射液或0.45%氯化鈉注射液的聚氯乙烯(PVC)輸注袋或不含乳膠、不含PVC的聚烯烴輸注袋稀釋之後，在使用前可於2-8°C的溫度下保存達24小時。如果是以0.9%氯化鈉注射液稀釋，存放期間可能會出現微粒物質，因此，輸注投藥時必須使用0.2-0.22微米、不會吸收蛋白質的線內聚醚磺(In-line non-protein adsorptive polyethersulfone)過濾器[見其他(15)]。

13.3 儲存條件

請將小瓶裝藥品儲存於2-8°C的環境中。

13.4 儲存注意事項

含有配製藥品的輸注溶液不可冷凍。

將藥品置於孩童無法取得之處。

14 病人使用須知

未使用/已過期之藥物的處置方式

應盡量避免讓藥物釋入環境。不可將藥品經由廢水丟棄，也應避免當做家庭廢棄物處理。如果您所在的地方有的話，請使用已建立的「收集系統」來處置藥物。

應嚴格遵守下列有關使用和丟棄注射針筒和其他尖銳醫療用品的規定：

- 絕對不可重複使用針頭和注射針筒。
- 應將所有使用過的針頭和注射針筒置入尖銳物品保存盒(防穿刺之拋棄式容器)內。

應遵守當地對於未使用/過期藥品或廢棄物的處理程序規定。

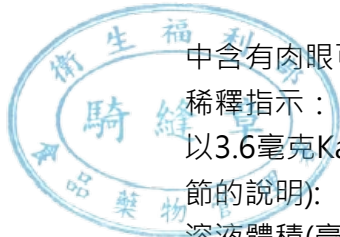
15 其他

應採用適當的無菌操作技術。應採用適當的化學治療藥物製備程序。

配製藥品中不含任何防腐劑，且僅供單次使用。任何未使用的部份都應予以丟棄。

- 使用無菌針筒將5毫升的無菌注射用水注入100毫克裝的藥瓶中，或是將8毫升的無菌注射用水注入160毫克裝的Kadcyla藥瓶中。
- 輕輕轉動藥瓶，直到完全溶解。切勿振搖！
- 請將配製後的Kadcyla存放於2-8°C的環境中；24小時後請將未使用的Kadcyla丟棄。

投藥前應目視檢查配製溶液中是否出現微粒異物或變色的現象。配製溶液應不含任何肉眼可見的微粒物質，且應為澄清至略帶乳白光彩。配製溶液的顏色應為無色至淡褐色。如果配製溶液



中含有肉眼可見的微粒物質、或呈混濁現象、或是有變色的現象，則不可使用。

稀釋指示：

以3.6毫克Kadcyla/公斤體重的劑量為依據來決定所需要的溶液體積(劑量降低程序請參見第3.1節的說明)：

$$\text{溶液體積(毫升)} = \frac{\text{體重(公斤)} \times \text{劑量(毫克/公斤)}}{20 \text{毫克/毫升(配製溶液的濃度)}}$$

自藥瓶中抽取適量的溶液，並將其加入裝有250毫升0.45%氯化鈉或0.9%氯化鈉的輸注袋中。不可使用葡萄糖(5%)溶液。使用0.45%的氯化鈉溶液時可以不使用0.2-0.22微米的管線內過濾器。如果是使用0.9%的氯化鈉溶液來進行輸注，則必須使用0.2-0.22微米、不會吸收蛋白質的線內聚醚砜(In-line non-protein adsorptive polyethersulfone)過濾器。一旦輸注溶液準備好之後應立即投藥。若未立即使用，此輸注溶液可於2°C-8°C的溫度下保存達24小時。存放期間切勿冷凍或振搖。

不相容性

不可使用葡萄糖(5%)溶液，因為會導致蛋白質凝集。

Kadcyla不可與其他藥物混合使用或以其他藥物進行稀釋。

CDS 12.0_08.24-KAD-3B01

2024年07月

瑞士製造廠：

製造廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

製造廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

包裝廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包裝廠址：Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst Switzerland.

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

電 話：(02)27153111

製造廠

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司

臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8