

0415-KAD-01

賀癌寧[®]

凍晶注射劑 100毫克

凍晶注射劑 160毫克

KADCYLA[®] Vial 100 mg

Trastuzumab Emtansine Vial 160 mg

完整處方資訊

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 治療的病患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。(2.2、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，請評估所有病患的左心室功能。若左心室功能出現具有臨床意義的降低，請暫停治療。(2.2、5.2)
- 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。請告知病患有上述風險而且必須有效避孕。(5.3、8.1、8.5)

1 適應症與用法

KADCYLA 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患。

說明：

病患應符合下列條件：

- 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。

2 用法用量

2.1 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，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。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(5.9)]。

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，觀察病患是否出現發燒、冷顫或其他輸注相關的反應[見警語與注意事項(5.5)]。

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 分鐘內觀察病患的反應。

2.2 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。可按照病患最近一次輸注時耐受的劑量與輸注速度進行施打。

若病患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(5.5)]。

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 5 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

肝臟毒性[見警語與注意事項(5.1)]

出現肝臟毒性症狀如血清轉胺酶及/或高膽紅素血症時，建議調降 KADCYLA 的劑量(見表 2 與表 3 所列)。

表 2 血清轉胺酶濃度(AST/ALT)增加時的劑量調整規範

第 2 級 (> 2.5 至 ≤ 5 倍 ULN)	第 3 級 (> 5 至 ≤ 20 倍 ULN)	第 4 級 (> 20 倍 ULN)
以相同劑量治療。	暫停施打 KADCYLA，等候 AST/ALT 恢復到 ≤ 2 級，然後調降一級劑量。	永遠停用 KADCYLA。

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天門冬胺酸轉胺酶；ULN = 正常值上限。

表 3 高膽紅素血症時的劑量調整規範

第 2 級 (> 1.5 至 ≤ 3 倍 ULN)	第 3 級 (> 3 至 ≤ 10 倍 ULN)	第 4 級 (> 10 倍 ULN)
暫停施打 KADCYLA，等候總膽紅素恢復到 ≤ 1 級，然後	暫停施打 KADCYLA，等候總膽紅素恢復到 ≤ 1 級，然後	永遠停用 KADCYLA。

以相同的劑量繼續治療。	調降一級劑量。	
-------------	---------	--

若病患的血清轉胺酶> 3 倍 ULN，合併總膽紅素> 2 倍 ULN，則請永遠停止 KADCYLA 的治療。

若病患經診斷出罹患結節狀再生性增生(Nodular regenerative hyperplasia, NRH)，請永遠停用 KADCYLA。

左心室功能不全[見警語與注意事項(5.2)]

表 4 針對左心室功能不全進行的劑量調整

有症狀的 CHF	LVEF < 40%	LVEF 40% 至 ≤ 45% 且比基準值減少的幅度 ≥ 10%	LVEF 40% 至 ≤ 45% 且比基準值減少的幅度 < 10%	LVEF > 45%
停用 KADCYLA	請勿施打 KADCYLA。 在 3 週內重新評估 LVEF。若確認 LVEF < 40%，請停用 KADCYLA。	請勿施打 KADCYLA。 在 3 週內重新評估 LVEF。若比基準值的 LVEF 降低幅度未恢復到 10% 以內，請停用 KADCYLA。	繼續接受 KADCYLA 的治療。 在 3 週內重新評估 LVEF。	繼續接受 KADCYLA 的治療。

CHF = 鬱血性心衰竭；LVEF = 左心室射出率

血小板減少症[見警語與注意事項(5.6)]

若出現第 4 級的血小板減少症，即建議調降劑量(血小板 < 25,000/mm³) (見表 5)。

表 5 血小板減少症時的劑量調整規範

第 3 級 PLT 25,000/mm ³ 至 < 50,000/mm ³	第 4 級 PLT < 25,000/mm ³
暫停施打 KADCYLA，等候血小板恢復到 ≤ 1 級(≥ 75,000/mm ³)，然後以相同的劑量繼續治療。	暫停施打 KADCYLA，等候血小板恢復到 ≤ 1 級(≥ 75,000/mm ³)，然後調降一級劑量。

PLT = 血小板

肺部毒性 [見警語與注意事項(5.4)]

若病患經診斷罹患間質性肺病 (Interstitial lung disease, ILD) 或肺炎，即應永遠停用 KADCYLA。

周邊神經病變[見警語與注意事項(5.7)]

針對出現第 3 或第 4 級周邊神經病變的病患，應該暫停使用 KADCYLA，直到恢復至 ≤ 第 2 級為止。

2.3 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 [見使用、操作及處置的特殊指示(14.2)]。
- 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應明確記錄(或陳述)於病患的檔案內。

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。

稀釋：

決定 KADCYLA 的正確劑量(mg) [見用法用量(2.1)]。

- 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。

3 劑型劑量

單次使用的小瓶內裝凍乾粉劑：每小瓶含有 100 mg 或 160 mg 的 trastuzumab emtansine。

4 禁忌

無。

5 警語與注意事項

5.1 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[見不良反應(6.1)]。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 型肝炎病毒的病患[見臨床試驗(13.1)]。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(2.2)]。若病患的血清轉胺酶 > 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 的病患，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 位接受治療的病患中有 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[見不良反應(6.1)]。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患都應考慮是否出現 NRH。一旦確診罹患 NRH，即應永遠停用 KADCYLA 的治療。

5.2 左心室功能不全

接受 KADCYLA 治療的病患出現左心室功能不全的風險比較高。在接受 KADCYLA 治療的病患中，曾觀察到 LVEF 降至 $< 40\%$ 的個案。在隨機分配試驗(試驗 1)中，KADCYLA 治療組內有 1.8%的病患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%的病患[見不良反應(6.1)]。

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。尚未針對開始治療前 LVEF $< 50\%$ 的病患執行過 KADCYLA 治療的試驗。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(2.2)]。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患[見臨床試驗(13.1)]。

5.3 胚胎-胎兒毒性

KADCYLA 若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。對於懷孕婦女，並未執行過適當且良好對照的 KADCYLA 試驗，亦未曾執行過於生殖與發育方面的毒理學試驗。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，或病患在 KADCYLA 治療期間懷孕，應告知病患藥物可能對胎兒造成的危害[見特殊族群的使用(8.1)]。

使用 KADCYLA 治療前需確認懷孕狀態。告知病患胚胎/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，並建議病患在疑似懷孕時立即與其醫療專業人員聯絡。

5.4 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 位接受治療的病患有 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% [見不良反應(6.1)]。

針對診斷出罹患 ILD 或肺炎的病患，請永遠停止 KADCYLA 的治療。

因為晚期惡性腫瘤與併發疾病而導致休息狀態下呼吸困難的病患，出現肺臟毒性的風險可能增加。

5.5 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 的病患執行過 KADCYLA 治療試驗。不建議針對此類病患以 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 治療的病患 IRR 整體發生率為 1.4% [見不良反應(6.1)]。大部分病患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 的病患應中斷 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(2.2)]。應密切觀察病患是否出現 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。

5.6 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 位接受治療的病患中有 103 位出現 ≥ 3 級，884 位接受治療的病患中有 283 位出現任何等級的血小板減少症)。這些病患中絕大多數都是第 1 級或 2 級的事件(<正常值下限[LLN]但是 $\geq 50,000/\text{mm}^3$)，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，亞洲病患的血小板減少症發生率與嚴重程度都比較高。在有出血事件的案例中，曾有觀察到死亡的結果。在臨床試驗中，曾有觀察到嚴重出血的案例，包括中樞神經系統出血的事件，這些事件皆與種族無關。這些所觀察到的案例中有些病患也正在接受抗凝血劑的治療。有關於血小板減少症時的劑量調整規範，請見用法用量(2.2)。

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% [見不良反應(6.1)]。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%。亞洲病患中，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%。

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(2.2)]。尚未針對開始治療前血小板數量 $< 100,000/\text{mm}^3$ 的病患執行過 KADCYLA 試驗。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(2.2)]。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患。

5.7 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 位接受治療的病患中有 14 位出現 ≥ 3 級,884 位接受治療的病患中有 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% [見不良反應(6.1)]。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患，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，觀察病患是否出現神經毒性的徵象與症狀[見非臨床毒性(12.2)]。

5.8 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 治療之病患的必要條件，因為只有針對此類病患做過試驗並且展現效益[見適應症與使用(1)及臨床試驗(13.1)]。在隨機分配試驗(試驗 1)中，乳癌病患必須有 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+的乳癌病患，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。

5.9 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。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。

6 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(5.2)]
- 胚胎-胎兒毒性[見警語與注意事項(5.3)]

- 肺部毒性[見警語與注意事項(5.4)]
- 輸注相關的反應、過敏反應[見警語與注意事項(5.5)]
- 血小板減少症[見警語與注意事項(5.6)]
- 神經毒性[見警語與注意事項(5.7)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接與另一項藥物臨床試驗中的不良反應率相比較，且無法代表實際觀察到的不良反應率。

曾在臨床試驗中，針對 884 位罹患 HER 陽性的轉移性乳癌病患評估過 KADCYLA 單一療法。最常在(發生率 \geq 25%)這 884 位接受 KADCYLA 治療的病患觀察到的藥物不良反應(ADR)為疲倦、噁心、肌肉骨骼疼痛、血小板減少症、頭痛、轉胺酶濃度上升以及便秘。

表 6 所列的 ADR 是在一項隨機分配試驗(試驗 1)中接受治療的 HER2 呈陽性的轉移性乳癌病患中發現的 ADR [見臨床試驗(13.1)]。病患隨機分配接受 KADCYLA 或 lapatinib 併用 capecitabine 的治療。KADCYLA 治療組病患的試驗治療期間中位數為 7.6 個月，而接受 lapatinib 與 capecitabine 治療的病患則分別為 5.5 個月與 5.3 個月。KADCYLA 治療組有 211 位病患(43.1%)出現 \geq 3 級的不良事件，接受 lapatinib 併用 capecitabine 治療的組別則有 289 位病患(59.2%)。試驗中允許調整 KADCYLA 的劑量[見用法用量(2.2)]。有 32 位病患(6.5%)因為出現不良事件而停用 KADCYLA。有 41 位病患(8.4%)因為不良事件停用 lapatinib，51 位病患(10.5%)因為不良事件停用 capecitabine。最常見導致停用 KADCYLA 的不良事件為血小板減少症與轉胺酶濃度增加。有 80 位(16.3%)接受 KADCYLA 治療的病患因為不良事件而調降劑量。最常導致調降 KADCYLA 劑量的不良事件(有 \geq 1%的病患出現)包括血小板減少症、轉胺酶濃度上升與周邊神經病變。有 116 位(23.7%)接受 KADCYLA 治療的病患出現導致劑量延後的不良事件。最常導致 KADCYLA 劑量順延的不良事件(有 \geq 1%的病患出現)包括嗜中性白血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、疲倦、轉胺酶濃度上升與發燒。

表 6 列出的是隨機分配試驗(試驗 1)中 KADCYLA 治療組病患(n = 490)發生的 ADR。表 7 列出的是特定實驗室異常。隨機分配試驗中最常觀察到與 KADCYLA 相關的 ADR (發生率 $>$ 25%)包括噁心、疲倦、肌肉骨骼疼痛、血小板減少症、轉胺酶濃度上升、頭痛、出血與便秘。最常見的美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準(NCI-CTCAE) (第 3 版) \geq 3 級 ADR (發生率 $>$ 2%)包括血小板減少症、轉胺酶濃度上升、貧血、低血鉀、周邊神經病變與疲倦。

表 6 隨機分配試驗(試驗 1)中 KADCYLA 治療組病患發生的藥物不良反應歸納表

藥物不良反應(MedDRA) 系統器官分類	KADCYLA (3.6 mg/kg) n = 490 頻率%		Lapatinib (1250 mg) + Capecitabine (2000 mg/m ²) n = 488 頻率%	
	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
血液及淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症	6.7	2.0	9.0	4.3
貧血	14.3	4.1	10.5	2.5
血小板減少症	31.2	14.5	3.3	0.4
心臟異常				
左心室功能不全	1.8	0.2	3.3	0.4
眼睛異常				
流淚增加	3.3	0	2.5	0
乾眼	3.9	0	3.1	0
視力模糊	4.5	0	0.8	0
結膜炎	3.9	0	2.3	0
胃腸道異常				
消化不良	9.2	0	11.5	0.4
口腔炎	14.1	0.2	32.6	2.5
口乾	16.7	0	4.9	0.2
腹痛	18.6	0.8	17.6	1.6
嘔吐	19.2	0.8	29.9	4.5
腹瀉	24.1	1.6	79.7	20.7
便秘	26.5	0.4	11.1	0
噁心	39.8	0.8	45.1	2.5
全身性異常與投藥部位狀況				
周邊水腫	7.1	0	8.2	0.2
寒顫	7.6	0	3.1	0
發燒	18.6	0.2	8.4	0.4
虛弱	17.8	0.4	17.6	1.6
疲倦	36.3	2.5	28.3	3.5
肝膽異常				
結節狀再生性增生*	0.4	ND	0	0
門脈高血壓*	0.4	0.2	0	0
免疫系統異常				
藥物過敏	2.2	0	0.8	0
受傷、中毒因醫療處置造成的併發症				
輸注相關的反應	1.4	0	0.2	0
感染及寄生蟲感染				
尿道感染	9.4	0.6	3.9	0
研究				
血中鹼性磷酸水解酶濃度上升	4.7	0.4	3.7	0.4

藥物不良反應(MedDRA) 系統器官分類	KADCYLA (3.6 mg/kg) n = 490 頻率%		Lapatinib (1250 mg) + Capecitabine (2000 mg/m ²) n = 488 頻率%	
	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
轉胺酶濃度上升	28.8	8.0	14.3	2.5
代謝及營養異常				
低血鉀	10.2	2.7	9.4	4.7
肌肉骨骼及結締組織異常				
肌痛	14.1	0.6	3.7	0
關節痛	19.2	0.6	8.4	0
肌肉骨骼疼痛	36.1	1.8	30.5	1.4
神經系統異常				
味覺異常	8.0	0	4.1	0.2
頭暈	10.2	0.4	10.7	0.2
周邊神經病變	21.2	2.2	13.5	0.2
頭痛	28.2	0.8	14.5	0.8
精神異常				
失眠	12.0	0.4	8.6	0.2
呼吸、胸廓及縱隔異常				
肺炎	1.2	0	0	0
呼吸困難	12.0	0.8	8.0	0.4
咳嗽	18.2	0.2	13.1	0.2
流鼻血	22.5	0.2	8.4	0
皮膚及皮下組織異常				
搔癢	5.5	0.2	9.2	0
皮疹	11.6	0	27.5	1.8
血管異常				
高血壓	5.1	1.2	2.3	0.4
出血	29.8	1.4	15.8	0.8

*同一位病患發生了結節狀再生性增生與門脈高血壓。

ND = 未判定

表 7 特定實驗室檢驗值異常

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%
膽紅素濃度上升	17	< 1	0	57	2	0
AST 濃度上升	98	7	< 1	65	3	0
ALT 濃度上升	82	5	< 1	54	3	0
血小板數量減少	83	14	3	21	< 1	< 1
血紅素減少	60	4	1	64	3	< 1
嗜中性白血球數量減少	39	3	< 1	38	6	2
鉀濃度下降	33	3	0	31	6	< 1

6.2 免疫原性

如同所有的治療蛋白質，KADCYLA 亦可能會引起免疫反應。在各時間點針對 6 個臨床試驗共 836 位病患，測試對於 KADCYLA 的抗治療抗體(ATA)反應。施打 KADCYLA 後，有 5.3% (44/836)的病患在施打後的 1 個或以上的時間點，所測得的抗 KADCYLA 抗體呈陽性反應。ATA 取樣時病患血清中的 KADCYLA 濃度，可能影響化驗偵測到抗 KADCYLA 抗體的能力。因此，資料可能無法精確顯示出抗 KADCYLA 抗體形成的真實發生率。此外，尚未評估過抗 KADCYLA 抗體的中和作用。

免疫原性資料與所用檢測方法的敏感度與特異性具有高度相關。此外，檢測方法中觀察到陽性結果的發生率可能受到多項因子影響，包括檢體處理方式、檢體收集時間、藥物干擾、併用的藥物及潛在疾病。因此，比較 KADCYLA 抗體與其他產品抗體的發生率可能產生誤導的結果。抗 KADCYLA 抗體在臨床上所代表的意義則未知。

7 藥物交互作用

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，則應密切監測病患是否出現不良反應。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 D [見警語與注意事項(5.3)]

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，或病患在 KADCYLA 治療期間懷孕，應告知病患藥物可能對胎兒造成的危害。應建議病患在接受 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。

8.2 授乳母親

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(5.3)]。母親可於 KADCYLA 治療結束後 7 個月開始授乳。

8.3 小兒使用
KADCYLA 使用於兒童病患的安全性及療效資料尚未建立。

8.4 老年人使用

臨床試驗(試驗 1)中有 495 位病患隨機分配接受 KADCYLA 的治療[見臨床試驗(13.1)]，其中 65 位病患(13%)年齡≥ 65 歲，11 位病患(2%)年齡≥ 75 歲。在年齡≥ 65 歲的病患中(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[見臨床藥物學(11.2)]。

8.5 具有生育能力的婦女

懷孕期間投予 KADCYLA 可能導致胚胎-胎兒傷害。提供病患預防懷孕及懷孕計劃的相關諮詢。針對具有生育能力的婦女，告知她們在接受 KADCYLA 治療期間及最後一劑 KADCYLA 治療後 7 個月內，使用有效的避孕措施。

8.6 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)腎功能不全的病患無需調整 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)病患提供劑量調整的建議[見臨床藥物學(11.2)]。

8.7 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。

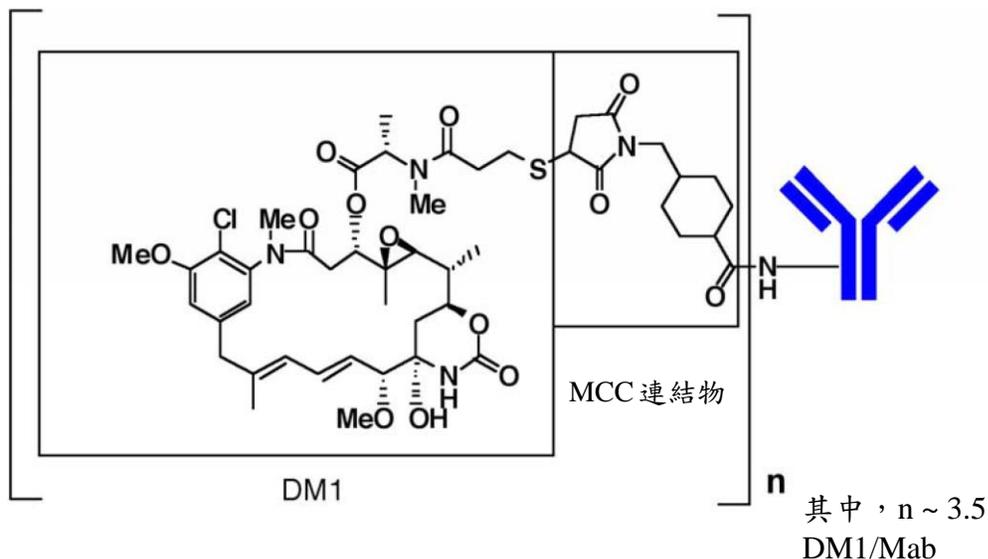
9 過量

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，病患錯誤地接受到劑量 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 特性說明

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。

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。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。

11 臨床藥物學

11.1 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。

11.2 藥物動力學

在一項第 1 期試驗以及一項合併 5 個乳癌病患試驗之試驗數據，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。

分佈

在接近輸注結束時可觀察到 ADC 與 DM1 的最大濃度 (C_{max})。試驗 1 中，施打 KADCYLA 後 ADC 與 DM1 於第 1 周期的 C_{max} 平均值 (標準差) 分別為 83.4 (16.5) $\mu\text{g/mL}$ 與 4.61 (1.61) 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 的中央分布體積為 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 濃度被認定為對 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 位病患(含中度[CL_{cr} 30 - 59 mL/min, $n = 53$]與輕度[CL_{cr} 60 - 89 mL/min, $n = 254$]腎功能不全的病患)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，目前只有一位病患的資料[見特定族群的使用(8.6)]。

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。

11.3 心臟電生理

曾在一項針對 51 位 HER2 陽性的轉移性乳癌病患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。

12 非臨床毒性

12.1 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。

12.2 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(5.7)]。

13 臨床研究

13.1 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患執行一項隨機分配、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 trastuzumab 類相關治療。先前使用輔助治療的病患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 。病患隨機分配(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。病患持續接受 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。

各治療組間病患人口統計學及基期腫瘤特徵的分布相當。所有病患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 位病患外，其餘皆為女性。有 27%的病患在美國、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。

絕大多數的病患(88%)之前都曾接受過轉移性疾病的全身治療。12%的病患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。除了一位病患外，其餘病患在納入試驗前都接受過 trastuzumab 的治療，其中大約 85%的病患於發生轉移性疾病時接受 trastuzumab 治療。有超過 99%的病患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，病患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患中，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 8 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 位病患死亡。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，病患接受 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 8 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患次群體中($n = 426$)，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患次群體中($n = 545$)，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患次群體中($n = 205$)，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)；在腫瘤可測量的病患次群體，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 歲的病患($n = 853$)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 歲的病患($n = 138$)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 8 試驗 1 療效摘要

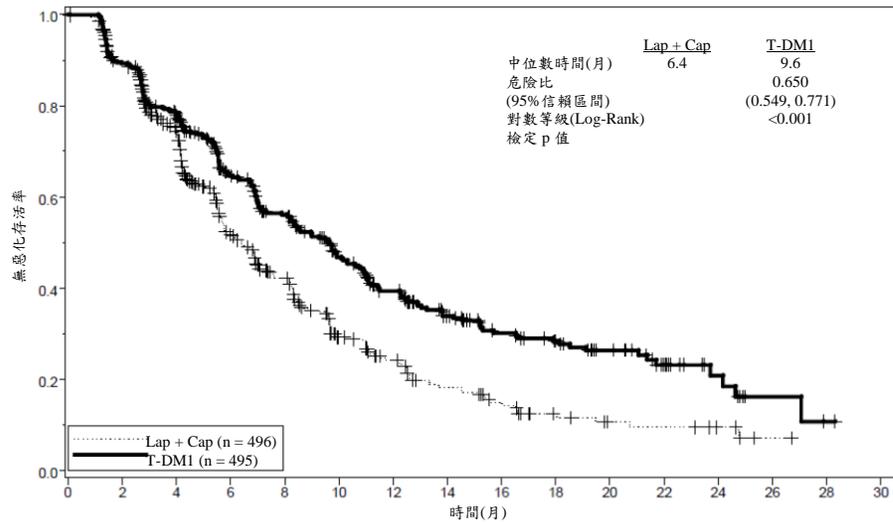
	KADCYLA N = 495	Lapatinib + Capecitabine N = 496
疾病無惡化存活期(獨立審查)		
出現事件的病患人數(%)	265 (53.5%)	304 (61.3%)
PFS 中位數(月)	9.6	6.4
危險比(分層分析*)		0.650
危險比的 95% CI		(0.549, 0.771)
p 值(對數等級[Log-Rank]檢定, 分層分析*)		< 0.0001
整體存活期**		
死亡的病患數(%)	149 (30.1%)	182 (36.7%)
存活期中位數(月)	30.9	25.1
危險比(分層分析*)		0.682
危險比的 95% CI		(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)		
具可測量疾病的病患	397	389
出現 OR 的病患人數(%)	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 的病患人數	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



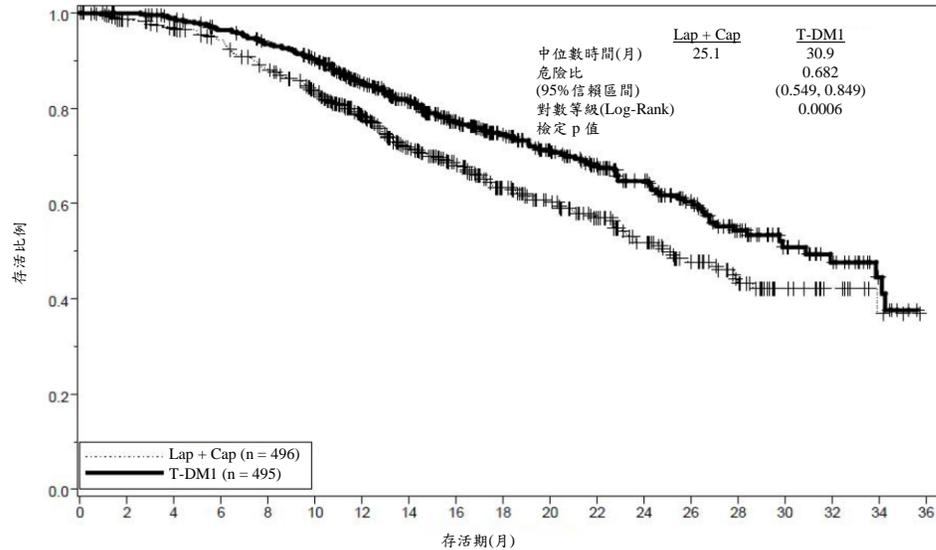
危險人數：

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1：trastuzumab emtansine；Lap：lapatinib；Cap：capecitabine；IRC：獨立審核委員會。

危險比是根據分層分析的 Cox 模型進行估算；p 值是根據分層分析的對數等級(Log-Rank)檢定進行估算。

圖 2 試驗 1 總存活期的 Kaplan-Meier 曲線



危險人數：

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1：trastuzumab emtansine；Lap：lapatinib；Cap：capecitabine。

危險比是根據分層分析的 Cox 模型進行估算；p 值是根據分層分析的對數等級(Log-Rank)檢定進行估算。

14. 藥劑學特性

14.1 儲存

小瓶裝

請將小瓶裝藥品儲存於 2-8°C 的環境中。

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 trastuzumab emtansine 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 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[見使用、操作及處置的特殊指示(14.2)]。

含有配製藥品的輸注溶液不可冷凍。

14.2 使用、操作及處置的特殊指示

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 trastuzumab emtansine 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 trastuzumab emtansine 存放於 2-8°C 的環境中；24 小時後請將未使用的 trastuzumab emtansine 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 trastuzumab emtansine/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 2.2 節的說明):

溶液體積(毫升) = 體重(公斤) x 劑量(毫克/公斤)

20 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。

Trastuzumab emtansine 不可與其他藥物混合使用或以其他藥物進行稀釋。

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。

包裝

100 毫克、160 毫克小瓶裝，100 支以下盒裝。

衛部菌疫輸字第 000949 號

本藥限由醫師使用

將藥品置於孩童無法取得之處

CDS 4.0_USPI_Aug13_EMA SPC_Nov13

2014 年 3 月

06.14-KAD-3B01

製造廠名：DSM Pharmaceuticals, Inc.

製造廠址：5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC 27834, USA.

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：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：(02)27153111