

Kadcyla(ado-trastuzumab emtansine)使用说明书2013年2月第一版

批准日期：2013年2月22日；公司：Genentech, Inc.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/1254271b1.pdf

FDA的药物评价和研究中心血液学和肿瘤室主任Richard

Pazdur, M. D. 说：“Kadcyla是曲妥珠单抗与一个干扰癌细胞生长被称为DM1药连接，”“Kadcyla输送药物至癌部位缩小肿瘤，减慢疾病进展和延长生存。是第四个靶向HER2蛋白被批准药物。”

优先审评

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用KADCYLA

所需所有资料。请参阅下文为KADCYLA 的完整处方资料

注射用KADCYLA™ (ado-曲妥珠单抗emtansine)，为静脉使用

美国初始批准：{YYYY}

警告：肝毒性，心毒性，胚胎-胎儿毒性

对完整黑框警告见完整处方资料

- 不要替代KADCYLA或用曲妥珠单抗。(2.1)
- KADCYLA-治疗患者中曾发生肝毒性，肝衰竭和死亡。开始前和每次剂量前监视肝功能。如适当时开始调整剂量或永久终止。(2.2, 5.1)
- KADCYLA可能导致左室射血分数(LVEF)减低。开始前用药评估LVEF。适当时监视和不给药或终止。(2.2, 5.2)
- 可能致胎儿危害。忠告妇女对胎儿潜在危险。(5.3,8.1,8.6)

适应证和用途

KADCYLA是一种靶向HER2抗体和微管抑制剂结合物适用于，作为单药，为有HER2-阳性，转移乳癌，既往接受曲妥珠单抗和一种紫衫烷类，分开或联合应用患者的治疗。患者应有以下任一情况：

- (1) 对转移疾病以前接受治疗，或
- (2) 完成辅助治疗期间或6个月内疾病复发。(1)

剂量和给药方法

- (1) 只为静脉输注。不要静推注或丸注。不要使用葡萄糖(5%)溶液。(2.3)
- (2) KADCYLA的推荐剂量是3.6 mg/kg每3周(21-天周期)静脉输注给药直至疾病进展或不能接受毒性。不要给予剂量大于3.6 mg/kg的KADCYLA。不要替代KADCYLA或用曲妥珠单抗。(2.1)
- (3) 不良事件的处理(输注相关反应，肝毒性，左心室功能障碍，血小板减少，肺毒性或周围神经病变)可能需要暂时中断，减低剂量，或终止KADCYLA治疗。(2.2)

剂型和规格

在单次使用小瓶冻干粉含100 mg每小瓶或160 mg每小瓶。(3)

禁忌证

无。(4)

警告和注意事项

- (1) 肺毒性：在被诊断有间质性肺病或肺炎患者中永久终止KADCYLA。(2.2, 5.4)
- (2) 输注相关反应，超敏性反应：输注期间和后监视体征和症状。如发生重要输注相关反应或超敏性反应，减慢或中断输注和给予适当医学治疗。对危及生命输注相关反应永久终止KADCYLA。(2.1, 2.2, 5.5)
- (3) 血小板减少：每次给予KADCYLA前监视血小板计数。适当调整剂量。(2.2, 5.6)
- (4) 神经毒性：监视体征和症状。对经受3或4级周围神经病变患者暂时不用给药。(2.2, 5.7, 13.2)
- (5) HER2检验：由有测试能力的实验室用FDA批准的检验进行检验。(5.8)

不良反应

用KADCYLA (n=884被治疗患者)最常见不良反应(频数>25%)是疲乏，恶心，肌肉骨骼痛，血小板减少，头痛，转氨酶增加，和便秘。(6.1) 为报告怀疑不良反应，联系Genentech电话1-888-835-2555或FDA电话1-800-FDA-1088或www.fda.gov/medwatch.

在特殊人群中使用

- (1) 哺乳母亲：终止哺乳或终止KADCYLA考虑到药物对母亲的重要性。(8.3)
- (2) 生殖潜能妇女：忠告女性关于预防和计划妊娠。鼓励患者参加母亲妊娠注册通过联系1-800-690-6720)。(5.3, 8.1, 8.6)

完整处方资料

不要取代KADCYLA或用曲妥珠单抗

警告：肝毒性，心毒性，胚胎胎儿毒性

●肝毒性：用Kadcyla治疗患者曾报道严重肝毒性，包括肝衰竭和死亡。KADCYLA治疗开始前和每次KADCYLA给药前监视血清转氨酶和胆红素。血清转氨酶或总胆红素增加情况中适当减低剂量或终止KADCYLA。(2.2, 5.1)

●心毒性：KADCYLA给药可能导致左室射血分数(LVEF)减低。所有患者用KADCYLA前和治疗期间评价左室功能。对有临床意义的左室功能减低不要治疗。(2.2, 5.2)

●胚胎-胎儿毒性：暴露于KADCYLA可能导致胚胎胎儿死亡或出生缺陷。忠告患者这些风险和需要有效避孕。(5.3, 8.1, 8.6)

1 适应证和用途

KADCYLA™，作为单药，适用于有HER2-

阳性，转移乳癌既往曾接受曲妥珠单抗和一种紫衫烷类，分开或联用患者的治疗。患者应有以下任一情况：

- 既往接受对转移疾病治疗，或
- 完成辅助治疗期间或6个月内发生疾病复发。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量和方案

KADCYLA的推荐剂量是3.6 mg/kg静脉输注每3周(21-

天周期)给药直至疾病进展或不能接受毒性。KADCYLA剂量不要大于3.6

mg/kg。不要替代KADCYLA或用曲妥珠单抗。

严密监视输注部位为给药期间皮下可能渗透浸润[见警告和注意事项(5.9)]。

第一次输注：历时90分钟输注给药。输注期间和开始给药后至少至少90分钟应观察患者：发热，发冷，或

随后输注：如以前输注耐受良好，历时30分钟输注。输注期间和输注后至少30分钟应观察患者。

2.2 剂量修饰

在一次减低剂量后KADCYLA 剂量不应再次递增。

如果计划的剂量被延迟或丢失，应尽可能立即给药；不要等待直至下一疗程。给药方案应调整至维持3周间隔给药。可按患者最近1次可耐受的输注的剂量和速率输注。

如患者发生输注相关反应KADCYLA的输注速率应减慢或中断。对危及生命输注相关反应永久终止 KADCYLA [见警告和注意事项(5.5)]。

血清转氨酶增加，高胆红素血症，左室功能不全，血小板减少，肺毒性或周围神经病变的处理可能需要暂时中断，减低剂量或治疗终止KADCYLA如同表1至表5提供各个指导原则所示。

表1 推荐的减低剂量方案对不良事件

减低剂量方案	剂量水平
开始剂量	3.6 mg/kg
第一次减低剂量	3 mg/kg
第二次减低剂量	2.4 mg/kg
对进一步减低剂量要求	终止治疗

肝毒性[见警告和注意事项(5.1)]

肝毒性表现为血清转氨酶增加和/或高胆红素血症情况建议KADCYLA剂量减低(见表2和3)。

表2 对血清转氨酶增加(AST/ALT)剂量修饰指导原则

2级 (> 2.5至≤ 5 × ULN)	3级 (> 5至≤ 20 × ULN)	4级 (> 20 × ULN)
在相同剂量水平治疗。	不要给KADCYLA直至AST/ALT恢复至≤ 2级，然后减低1个剂量水平。	永久终止KADCYLA.

ALT = 谷丙转氨酶；AST = 天门冬氨酸转氨酶；ULN = 正常上限。

表3 对高胆红素血症剂量修饰指导原则

2级 (> 1.5 to ≤ 3 × ULN)	3级 (> 3 to ≤ 10 × ULN)	4级 (> 10 × ULN)
不要给KADCYLA直至总胆红素恢复至≤ 1级，然后在相同剂量水平治疗。	不要给KADCYLA直至总胆红素恢复至≤ 1级，然后减低1个剂量水平。	永久终止KADCYLA.

有血清转氨酶 > 3 × ULN和同时总胆红素 > 2 × ULN患者中永久终止KADCYLA治疗。被诊断为结节性再生性增生 (NRH) 患者中永久终止KADCYLA。

左室功能不全[见警告和注意事项(5. 2)]

表4 对左室功能不全剂量修饰

症状性CHF	LVEF < 40%	LVEF 40% 至 ≤ 45% 和从基线减低 ≥ 10%点	LVEF 40% 至 ≤ 45% 和从基线减低 < 10%点	LVEF > 45%
终止KADCYLA	不要给KADCYLA。如证实 LVEF< 40%，3周内重复评估LVEF，终止KADCYLA。	不要给KADCYLA。如LVEF未恢复至从基线10%点内，3周内重复评估LVEF，终止KADCYLA。	继续 KADCYLA 治疗。3周内重复评估LVEF。	继续 KADCYLA 治疗。

CHF = 充血性心衰；LVEF = 左室射血分数

血小板减少[见警告和注意事项(5. 6)]

在4级血小板减少(血小板 < 25, 000/mm³)情况中建议减低剂量(见表5)。

表5 对血小板减少剂量修饰指导原则

3级 血小板25,000/mm ³ to < 50,000/mm ³	4级血小板< 25,000/mm ³
不要给KADCYLA直至血小板计数恢复至≤ 1级(≥ 75,000/mm ³)，然后在相同剂量水平治疗。	不要给KADCYLA直至血小板计数恢复至≤ 1级(≥ 75,000/mm ³)，然后减低1个剂量水平。

肺毒性[见警告和注意事项(5. 4)]

被诊断有间质性肺病(ILD)或肺炎患者中应永久终止KADCYLA。

周围神经病变[见警告和注意事项(5. 7)]

经受3或4级周围神经病变直至解决至≤ 2级患者应暂时终止KADCYLA。

2.3 为给药配制

为了防止药物错误重要是核对小瓶标签确保正在配制和给予的是 KADCYLA (ado-曲妥珠单抗emtansine)而不是曲妥珠单抗。

给药:

- 只作为静脉输注给予KADCYLA用0.22微米在线无-蛋白吸附聚醚砜(PES)滤膜。不要静脉推注或丸注给予。
- 不要与其他药品混合KADCYLA，或作为输注混合给予。

●

为了完善的生物医药产品的可追溯性，给予产品的商品名应在患者文件中清楚记录(或陈述)。

重建:

- 用无菌术为重建和配制给药溶液。应使用适当方法配制化疗药物。
- 用1无菌注射器，缓慢注入5 mL无菌注射用水至100 mg KADCYLA小瓶，或8 mL无菌注射用水注入160 mg KADCYLA小瓶产生溶液含20 mg/mL。轻轻旋转小瓶直至完全溶解。不要摇晃。观察重建好溶液有无颗粒和变色。
- 重建好溶液应透明至微不透明和无可见颗粒。重建好溶液应无色至浅棕色。如含可见颗粒或云雾状或变色不要使用。
- 重建好冰冻小瓶用无菌注射用水配制后应立即使用。如不立即使用重建好KADCYLA小瓶可贮存在2°C至8°C (36°F至46°F)冰箱至4小时；4小时后遗弃未使用KADCYLA。不要冻结。
- 配制好产品不含防腐剂和只是意向为单次使用。

稀释:

确定KADCYLA正确剂量(mg) [见剂量和给药方法(2.1)]

- 计算所需的20 mg/mL重建的KADCYLA溶液体积。
- 从小瓶抽吸这个量和加入至含250 mL的0.9%注射用氯化钠输注袋。不要用葡萄糖(5%)溶液。
- 为了避免起泡轻轻倒置此袋混合溶液。
- 稀释好的KADCYLA输注液应立即使用。如不立即使用，用前溶液可在2°C至8°C (36°F至46°F)冰箱内贮存至4小时。不要冻结或摇晃。

3 剂型和规格

冻干粉在单次使用小瓶：100 mg每小瓶或160 mg每小瓶的ado-曲妥珠单抗emtansine。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 肝毒性

在用KADCYLA临床试验中曾观察到肝毒性，主要以无症状短暂血清转氨酶浓度增加形式[见不良反应(6.1)]。严重肝胆疾病，包括在用KADCYLA临床试验中曾报道至少2例致命性严重药物-诱发肝损伤和伴肝性脑病[hepatic encephalopathy]。有些观察病例曾被合并症和/或有已知肝毒性潜能同时药物所混杂。

KADCYLA治疗开始前和每次KADCYLA给药前监视血清转氨酶和胆红素。有已知活动性乙型肝炎或丙型肝炎患者被排除在研究1外[见临床研究(14.1)]。血清转氨酶和/或总胆红素增加病例中适当时减低剂量或终止KADCYLA[见剂量和给药方法(2.2)]。在有血清转氨酶 $> 3 \times$ ULN和同时总胆红素 $> 2 \times$ ULN患者永久终止KADCYLA治疗。治疗开始前有血清转氨酶 $> 2.5 \times$ ULN或胆红素 $> 1.5 \times$ ULN患者未曾研究KADCYLA。

在KADCYLA临床试验中,曾从肝活检中鉴定结节性再生性增生(NRH)病例(3/884例治疗患者)。在随机化试验中(研究1)观察到这些2/3例NRH[见不良反应(6.1)]。NRH是一种罕见肝情况特征是广泛的良性肝实质转变为小再生结节;NRH可能导非-

肝硬化变性门静脉高压症。NRH的诊断只能通过组织病理学证实。所有门静脉高压症临床症状但转氨酶正常和无肝硬化表现的患者都应考虑NRH。诊断为NRH必须永久终止KADCYLA治疗。

5.2 左室功能不全

患者用KADCYLA治疗发生左室功能不全风险增加。用Kadcyla治疗患者曾观察到LVEF减低 $< 40\%$ 。在随机化试验中(研究1), KADCYLA-治疗组患者1.8%发生左室功能不全和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组3.3%患者发生[见不良反应(6.1)]。

KADCYLA开始前和治疗期间规则间隔(如每3个月)评估LVEF以保证LVEF在机构正常限度内。尚未在治疗开始前LVEF $< 50\%$ 的患者中研究用KADCYLA治疗。如果常规监视时LVEF是 $< 40\%$,或40%至45%有10%或大于的绝对减低低于治疗前值,不用KADCYLA和约3周内重复评估LVEF。如果LVEF无改善或进一步减低永久终止KADCYLA[见剂量和给药方法(2.2)]。研究1排除症状性充血性心衰(CHF)史,严重心律不齐,或6个月内心肌梗死或不稳定性心绞痛史患者[见临床研究(14.1)]。

5.3 胚胎-胎儿毒性

当给予妊娠妇女KADCYLA可能致胎儿危害。在妊娠妇女中没有KADCYLA的适当和对照良好研究和未曾用ado-

曲妥珠单抗emtansine进行生殖和发育毒理学研究。虽然,在上市后情况妊娠期间用KADCYLA的抗体组分曲妥珠单抗治疗,曾导致羊水过少,有些伴有致命性肺发育不全,骨骼异常和新生儿死亡。KADCYLA的细胞毒组分DM1,根据其作用机制可能期望致胚胎-胎儿毒性。

如果妊娠期间使用KADCYLA,或如当接受KADCYLA时患者成为妊娠,忠告患者对胎儿的潜在危害[见在特殊人群中使用(8.1)]。

开始KADCYLA前确认妊娠状态。忠告患者胚胎胎儿死亡和出生缺陷的风险和治疗期间和后需要避孕。忠告患者如她们可能妊娠立即联系她的卫生保健提供者。如妊娠期间给予KADCYLA或如患者接受KADCYLA成为妊娠时,立即报告暴露Genentech不良事件线电话1-888-835-2555。鼓励妊娠期间妇女可能被暴露参加MoTHER妊娠注册通过电话联系1-800-690-6720[见患者咨询资料(17)]。

5.4 肺毒性

用

KADCYLA临床试验中曾报道间质性肺病(ILD)病例,包括肺炎,有些导致急性呼吸窘迫综合

征或致命性结局。曾报道肺炎发生率0.8%(7/884被治疗患者)，有1例3级肺炎。体征和症状包括呼吸困难，咳嗽，疲乏，和肺浸润。这些事件可能是或可能不是输注反应后遗症。在随机化试验(研究1)，肺炎的总频数为1.2%[见不良反应(6.1)]。

被诊断有ILD或肺炎患者永久终止用KADCYLA治疗。由于晚期恶性病合并症和共患病，休息时有呼吸困难患者可能处在肺毒性增加风险。

5.5 输注相关反应，超敏性反应

尚未在由于输注相关反应(IRR)和/或超敏性有曲妥珠单抗永久终止患者中研究用KADCYLA治疗；对这些患者不建议用KADCYLA治疗。

KADCYLA临床试验曾报道输注相关反应，特征为1种或更多种下列症状 - 潮红，发冷，发热，呼吸困难，低压，喘息，支气管痉挛，和心动过速。在随机化试验(研究1)，用Kadcyla治疗患者输注相关反应(IRR)总频数为1.4%[见不良反应(6.1)]。在大多数患者，这些反应在输注终止后历时几小时至几天过程解决。有严重输注相关反应(IRR)患者应中断KADCYLA治疗。危及生命输注相关反应(IRR)事件应永久终止KADCYLA治疗[见剂量和给药方法(2.2)]。应严密观察患者输注相关反应(IRR)反应，特别是首次输注时。

单-药KADCYLA临床试验曾观察到1例严重，过敏过敏-样反应。应可得到为治疗这类反应立即使用的药物以及应急设备。

5.6 血小板减少

在KADCYLA临床试验方案剂量报道血小板减少，或血细胞计数减低。在KADCYLA临床试验，在亚裔患者血小板减少的发生率和严重程度较高。严重出血事件发生率与种族无关在用Kadcyla治疗患者低。

在随机化试验(研究1)，KADCYLA-治疗组血小板减少总频数为31.2%和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组为3.3% [见不良反应(6.1)]。KADCYLA治疗组 \geq 3级血小板减少发生率为14.5%和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组为0.4%。在亚裔患者中，KADCYLA-治疗组 \geq 3级血小板减少发生率为45.1%和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组为1.3%。

KADCYLA开始前和每次KADCYLA给药前监视血小板计数[见剂量和给药方法(2.2)]。尚未研究KADCYLA开始治疗前有血小板计数 $<100,000/\text{mm}^3$ 患者。在血细胞计数减低事件至3级或更大($<$

$50,000/\text{mm}^3$)不要给KADCYLA直至血小板计数回复至1级($\geq 75,000/\text{mm}^3$) [见剂量和给药方法(2.2)]。患者有血小板减少($< 100,000/\text{mm}^3$)和用抗-凝治疗患者用KADCYLA治疗期间应严密监视。

5.7 神经毒性

在KADCYLA的临床试验中报道周围神经病变，主要为1级和主要感觉(14/884被治疗患者有 \geq 3级；196/884 治疗的患者有任何级别)。在随机化试验(研究1)，KADCYLA-治疗组周围神经病变总频数为21.2%和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组为13.5%[见不良反应(6.1)]。KADCYLA-治疗组 \geq 3级周围神经病变的发生率为2.2%和拉帕替尼加卡培他滨-治疗组为0.2%。

经受3或4级周围神经病变患者应暂时终止KADCYLA直至解决至≤2级。应临床监视患者正在进行神经毒性的体征和症状基础[见非临床毒理学(13.2)]。

5.8 HER2检验

HER2蛋白过度表达或基因扩增的检测是为选择适于KADCYLA治疗患者所需因为这些研究显示只有被研究患者获益[见适应证和用途(1)临床研究(14.1)]。在随机化研究(研究1)，乳癌要求患者有HER2过表达的证据定义为Dako Herceptest™为3+

IHC或过度表达证据定义为用Dako HER2 FISH PharmDx™检验药盒检测HER2当FISH扩增比例≥2.0的证据。对乳癌患者用FISH阳性和用IHC为0或1+可得到的数据有限。

应由证实精通正在利用特殊技术进行实验室评估HER2状态。不适当分析，包括使用低于最适固定组织，未能利用专门试剂，偏离特殊分析指导，和未能包括适当验证分析的对照品，可导致不可靠结果。

5.9 外渗

在KADCYLA临床研究，曾观察到继发于外渗的反应。在输注的24小时内观察到这些反应较频繁，通常轻和由在输注部位红斑，触痛，皮肤刺激，疼痛，或肿胀组成。不知道对KADCYLA外渗特异性治疗。在给药期间应严密监视输注部位可能的皮下浸润。

6 不良反应

在说明书其他节更详细讨论以下不良反应：

- 肝毒性[见警告和注意事项(5.1)]
- 左室功能不全[见警告和注意事项(5.2)]
- 胚胎-胎儿毒性[见警告和注意事项(5.3)]
- 肺毒性[见警告和注意事项(5.4)]
- 输注相关反应，超敏性反应[见警告和注意事项(5.5)]
- 血小板减少[见警告和注意事项(5.6)]
- 神经毒性[见警告和注意事项(5.7)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在884例有HER2阳性转移乳癌患者临床试验中，曾评价KADCYLA作为单药。在884例用Kadcyla治疗患者最常见(频数 ≥

25%)不良药物反应(ADRs)为疲乏，恶心，肌肉骨骼痛，血小板减少，头痛，转氨酶增加，和便秘。

在表6描述的不良药物反应是在有HER2-

阳性转移乳癌被治疗患者一项随机化试验(研究1)鉴定的[见临床研究(14.1)]。患者被随机化接受KADCYLA或拉帕替尼加卡培他滨。在KADCYLA-

治疗组患者研究治疗的中位时间为7.6个月和用拉帕替尼和卡培他滨治疗患者分别为5.5个月和5.3个月。KADCYLA-治疗组211例(43.1%)患者经受 ≥

3级不良事件与之比较拉帕替尼加卡培他滨-治疗组患者为289例(59.2%)。允许对KADCYLA调整剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。由于不良事件32例患者(6.5%)终止KADCYLA, 相比较有41患者(8.4%)终止拉帕替尼, 和51例患者(10.5%)由于不良事件终止卡培他滨。最常见不良事件导致KADCYLA撤药为血小板减少和转氨酶增加。用KADCYLA治疗有80例患者(16.3%)不良事件导致剂量减低。导致KADCYLA减低剂量最频繁不良事件(在 $\geq 1\%$ 患者)包括血小板减少, 转氨酶增加, 和周围神经病变。KADCYLA治疗患者不良事件导致给药延迟发生116 (23.7%)。最频繁不良事件导致KADCYLA给药延迟(在 $\geq 1\%$ 患者)是中粒细胞减少, 血小板减少, 白细胞减少, 疲乏, 转氨酶增加和发热。

表6报道随机化试验(研究1)KADCYLA-治疗组患者(n=490)发生的不良药物反应ADRs。表7显示选定实验室异常。在随机化试验用KADCYLA(频数 $> 25\%$)最常见不良药物反应ADRs为恶心, 疲乏, 肌肉骨骼痛, 血小板减少, 转氨酶增加, 头痛, 和便秘。最常见NCI - CTCAE (版本3) ≥ 3 级不良药物反应ADRs (频数 $> 2\%$)是血小板减少, 转氨酶增加, 贫血, 低钾血症, 周围神经病变和疲乏。

表 6 在随机化试验用 KADCYLA 治疗组患者发生不良药物反应的总结(研究 1)

不良药物反应(MedDRA)系统 器官类别	KADCYLA (3.6 mg/kg) n=490 频率 %		拉帕替尼(1250 mg) +卡培他滨(2000 mg/m ²) n=488 频率 %	
	所有级别(%)	3-4级 (%)	所有级别(%)	3-4级 (%)
血液和淋巴系统疾病				
中性粒细胞减少	6.7	2.0	9.0	4.3
贫血	14.3	4.1	10.5	2.5
血小板减少	31.2	14.5	3.3	0.4
心脏病				
左室功能失调	1.8	0.2	3.3	0.4
眼病				
流泪增加	3.3	0	2.5	0
干眼	3.9	0	3.1	0
视力模糊	4.5	0	0.8	0
结膜炎	3.9	0	2.3	0
胃肠道疾病				
消化不良	9.2	0	11.5	0.4
口腔炎	14.1	0.2	32.6	2.5
口干	16.7	0	4.9	0.2
腹痛	18.6	0.8	17.6	1.6
呕吐	19.2	0.8	29.9	4.5
腹泻	24.1	1.6	79.7	20.7
便秘	26.5	0.4	11.1	0
恶心	39.8	0.8	45.1	2.5
一般疾病和给药				
周围水肿	7.1	0	8.2	0.2
发冷	7.6	0	3.1	0
发热	18.6	0.2	8.4	0.4
衰弱	17.8	0.4	17.6	1.6
疲乏	36.3	2.5	28.3	3.5
肝胆疾病				
结节性再生性增生*	0.4	ND	0	0
门静脉高压症*	0.4	0.2	0	0
免疫系统疾病				
药物超敏性	2.2	0	0.8	0
损伤, 中毒, 和程序				
输注相关反应	1.4	0	0.2	0
感染和虫染				
泌尿道感染	9.4	0.6	3.9	0
调查				
碱性磷酸酶增加	4.7	0.4	3.7	0.4
转氨酶增加	28.8	8.0	14.3	2.5
代谢和营养疾病				
低钾血症	10.2	2.7	9.4	4.7
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肌痛	14.1	0.6	3.7	0
关节痛	19.2	0.6	8.4	0
肌肉骨骼痛	36.1	1.8	30.5	1.4
神经系统疾病				
味觉障碍	8.0	0	4.1	0.2
眩晕	10.2	0.4	10.7	0.2
周围神经病变	21.2	2.2	13.5	0.2
头痛	28.2	0.8	14.5	0.8
精神疾病				
失眠	12.0	0.4	8.6	0.2
呼吸, 胸和纵隔疾病				
肺炎	1.2	0	0	0
呼吸困难	12.0	0.8	8.0	0.4
咳嗽	18.2	0.2	13.1	0.2
鼻出血	22.5	0.2	8.4	0
皮肤和皮下组织疾病				
瘙痒症	5.5	0.2	9.2	0
皮疹	11.6	0	27.5	1.8
血管疾病				
高血压	5.1	1.2	2.3	0.4

* 相同患者发生结节性再生性增生和门静脉高压症, ND = 不能确定

表 7 选定的实验室异常

参数	KADCYLA (3.6 mg/kg)			拉帕替尼(1250 mg)+卡培他滨 (2000 mg/m ²)		
	所有级别 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	3级 %	4级 %
胆红素增加	17	<1	0	57	2	0
AST增加	98	7	<1	65	3	0
ALT增加	82	5	<1	54	3	0
血细胞计数减低	83	14	3	21	<1	<1
血红蛋白减低	60	4	1	64	3	<1
中性粒细胞减低	39	3	<1	38	6	2
钾减低	33	3	0	31	6	<1

6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白，存在对KADCYLA免疫反应潜能。总共836例患者来自6项临床研究在多个时间点测试对KADCYLA抗治疗药抗体(ATA)反应。KADCYLA给药后，5.3%(44/836)患者在给药后1个或更多时间点对抗-KADCYLA抗体测试阳性。在抗治疗药抗体采样时患者血清中存在KADCYLA可能干扰此分析检测抗-KADCYLA抗体的能力，其结果数据可能不能准确反映抗-KADCYLA抗体发展真实发生率。此外，尚未评估抗-KADCYLA抗体的中和活性。免疫原性数据是高度依赖于所用测试灵敏度和特异性。此外，测试方法阳性结果观察到的发生率可能受几种因子影响，包括样品处置，采样时间，药物干预，同时用药和所患疾病。因此，比较对KADCYLA抗体的发生率与对其他产品抗体的发生率可能是误导。不知道抗-KADCYLA抗体的临床意义。

7 药物相互作用

未用KADCYLA进行正式药物-药物相互作用研究。体外研究表明DM1，KADCYLA的细胞毒组分，是主要被CYP3A4代谢和被CYP3A5程度较低。应避免同时使用强CYP3A4抑制剂(如，酮康唑[ketoconazole]，伊曲康唑[itraconazole]，克拉霉素[clarithromycin]，阿扎那韦[atazanavir]，茚地那韦[indinavir]，奈法唑酮[nefazodone]，奈非那韦[nelfinavir]，利托那韦[ritonavir]，沙奎那韦[saquinavir]，泰利霉素[telithromycin]，和伏立康唑[voriconazole])与KADCYLA由于增加DM1暴露和毒性潜能。考虑无或抑制CYP3A4潜能小另外药物。如不能避免同时使用强CYP3A4抑制剂，当可能时考虑延迟KADCYLA治疗直至强CYP3A4抑制剂已从循环清除(约抑制剂的3个消除半衰期)。如强CYP3A4抑制剂是共同给药而KADCYLA治疗不能延迟，应严密监视患者不良反应。

8 在特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别D[见警告和注意事项(5.3)]

风险总结

当给予妊娠妇女KADCYLA可能致胎儿危害。妊娠妇女中没有KADCYLA的适当和对照良好研究。未曾用ado-曲妥珠单抗emtansine进行生殖和发育毒理学研究。虽然，KADCYLA的两个组分(曲妥珠单抗和DM1)

当给予妊娠妇女是已知或怀疑致胎儿危害或死亡。如妊娠期间给予KADCYLA，或如患者接受KADCYLA 应使用有效避孕。

If KADCYLA is

administered妊娠期间或如当接受KADCYLA患者成为妊娠，剂量报告暴露于Genentech不良事件线电话1-888-

8352555。鼓励妊娠期间可能被暴露妇女参加MotHER妊娠注册通过电话1-800-690-6720联系[见患者咨询资料(17)]。

人数据

在上市后情况中，妊娠期间用曲妥珠单抗治疗曾导致羊水过少病例，有些伴胎儿肺发育不全，骨骼异常和新生儿死亡。这些在接受曲妥珠单抗妊娠妇女或单独或与化疗联用病例报告描述羊水过少。在有些病例报告中，曲妥珠单抗停止后羊水指数增加。在1例中，羊水指数改善后回复曲妥珠单抗治疗，而羊水过少 复发。

动物数据

没有用ado-

曲妥珠单抗emtansine进行生殖和发育毒理学研究。DM1，KADCYLA的细胞毒组分，破坏微管功能。在动物中DM1对迅速分裂细胞有毒性和是遗传毒性，提示它有潜在致胚胎毒性和致畸形性。在研究 其中曲妥珠单抗被给予至妊娠猴在剂量至25 mg/kg(约临床剂量7倍)，在怀孕早期和后期曲妥珠单抗跨越胎盘屏障。结果在胎畜血和羊水中曲妥珠单抗的浓度分别为母体血清浓度的约33%和25%，但不伴有不良发现。

8.3 哺乳母亲

不知道KADCYLA是否，特异性地，排泄至人乳汁，但已知IgG排泄至人乳汁。在哺乳猴中，曲妥珠单抗被排泄小量(约母体血清浓度的0.3%)在乳汁产后25 mg/kg剂量(约KADCYLA临床剂量7倍)。因为许多药物被排泄在人乳汁和因为哺乳婴儿来自KADCYLA严重不良反应的潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止KADCYLA，考虑药物对母亲的重要性[见警告和注意事项(5.3)]。

8.4 儿童使用

尚未在儿童患者中确定KADCYLA的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在随机化试验(研究1)

495例被随机化至KADCYLA患者[见临床研究(14.1)]中，65例患者(13%)是 ≥ 65 岁和11例患者(2%)是 ≥ 75 岁。在患者 \geq

65岁(n=138跨越两治疗组)对无进展生存(PFS)风险比和总生存(OS)分别为1.06(95% CI: 0.68, 1.66)和1.05(95% CI: 0.58, 1.91)。

群体药代动力学分析表明年龄对ado-

曲妥珠单抗emtansine的药代动力学没有临床意义影响[见临床药理学(12.3)]。

8.6 生殖潜能妇女

当妊娠期间给药KADCYLA可能致胚胎胎儿危害。忠告患者关于妊娠预防和计划。忠告有生殖潜能妇女当接受KADCYLA和KADCYLA末次剂量后6个月使用有效避孕。

如妊娠期间给予KADCYLA或如患者接受KADCYLA时成为妊娠，立即报告暴露于Genentech不良事件线电话1-888-835-2555。

鼓励妊娠期间可能被暴露妇女参加MoTHER妊娠注册通过电话1-800-690-6720联系[见患者咨询资料(17)]。

8.7 肾受损

没有进行专门对肾受损对KADCYLA的试验。根据群体药代动力学，以及3级或更大不良药物反应和剂量修饰的分析，在有轻度(肌酐清除率[CLcr] 60至89 mL/min)或中度(CLcr 30至59 mL/min)肾受损患者无需KADCYLA剂量校正。对有严重肾受损(CLcr低于30 mL/min)患者因为可得到数据有限无剂量调整建议[见临床药理学(12.3)]。

8.8 肝受损

在人肝微粒体体外研究表明DM1被CYP3A4/5代谢。

尚未确定肝受损对ado-曲妥珠单抗emtansine结合物的药代动力学的影响。

10 药物过量

对KADCYLA的过量无已知的抗毒药。在临床试验中，曾报道KADCYLA过量在推荐剂量约2倍导致2级血小板减少(4天后解决)和1例死亡。在致死病例中，患者不正确接受KADCYLA在6 mg/kg和于过量后约3周后死亡；未确定死亡原因和与KADCYLA因果相互关系。

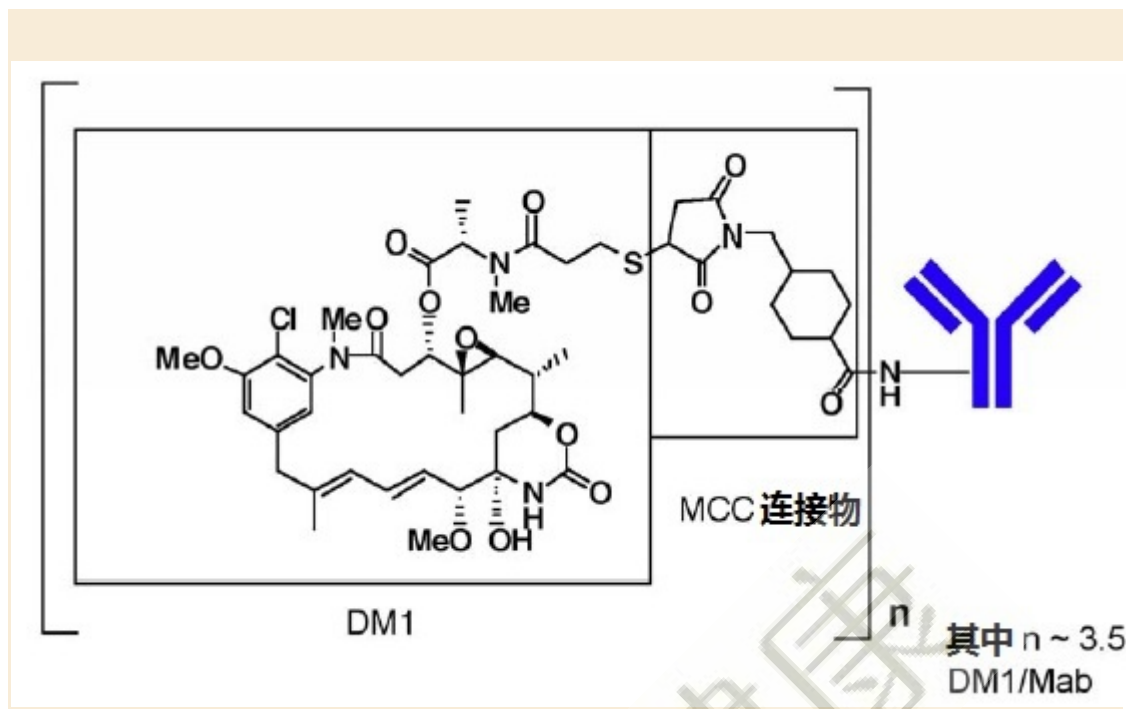
11 一般描述

KADCYLA(ado-曲妥珠单抗emtansine)是一个靶向HER2

抗体药物结合物(ADC)其中含人源化抗-HER2

IgG1, 曲妥珠单抗, 与微管抑制药DM1(一个美登素[maytansine]衍生物)通过稳定硫醚连接物MCC(4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate)共价连接。Emtansine指MCC-DM1复合物。

抗体曲妥珠单抗, 是一种通过哺乳动物(中国仓鼠卵巢)细胞生产的具有很好特征重组单克隆抗体, 而小分子组分(DM1和MCC)是化学合成生产。Ado-曲妥珠单抗emtansine每个抗体含平均3.5 DM1分子。Ado-曲妥珠单抗emtansine有以下化学结构:



注释：括弧内结构是DM1加MCC代表emtansine组分。
n平均是，451，每个曲妥珠单抗(Mab)分子3.5 DM1 分子。

KADCYLA(ado-

曲妥珠单抗emtansine)是一种无菌，白至类白色无防腐剂在单次使用小瓶中冻干粉。每小瓶含100 mg或160 mg ado-曲妥珠单抗emtansine。配制后，每单次使用小瓶含ado-曲妥珠单抗emtansine(20 mg/mL)，聚山梨醇20[0.02%(w/v)]，琥珀酸钠(10 mM)，和蔗糖[6%(w/v)]pH为5.0和密度1.026 g/mL。最终溶液含20 mg/mL ado-曲妥珠单抗emtansine稀释后静脉输注给药。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Ado-曲妥珠单抗emtansine是一种靶向HER2抗体药物结合物。抗体是人源化抗-HER2 IgG1，曲妥珠单抗。小分子细胞毒素，DM1，是一种微管抑制剂。结合至HER2受体的亚结构区IV，ado-曲妥珠单抗emtansine 进行受体-

介导内化和随后溶酶体降解，导致含DM1细胞毒降解产物的细胞内释放。DM1结合至微管蛋白破坏细胞内微管网络，导致阻止细胞周期和凋亡性细胞死亡。此外，体外研究已证明与曲妥珠单抗相似，ado-曲妥珠单抗emtansine抑制HER2受体信号，介导抗体-依赖细胞介导细胞毒性和抑制过表达HER2人乳腺癌细胞HER2细胞外结构区的脱落。

12.3 药代动力学

在一项1期研究和在利用来自乳癌患者5项试验合并数据的一项群体药代动力学分析对ado-曲妥珠单抗emtansine结合物(ADC)评价KADCYLA的药代动力学。一个线性有中央室一级消除的二房室模型适当地描述抗体药物结合物ADC浓度-

时间图形。此外还测定ADC，总抗体(结合和非结合曲妥珠单抗)，DM1的药代动力学。KADCYLA的药代动力学总结如下。

分布

接近输注结束时观察ADC和DM1的最大浓度(C_{max})。在研究1，KADCYLA给药后均数(SD)ADC和DM1周期1的C_{max}分别为83.4 (16.5) μg/mL和4.61 (1.61) ng/mL。

体外，DM1与人血浆蛋白平均结合是93%。体外，DM1是P-糖蛋白(P-gp)的底物。

根据群体药代动力学分析，ADC中央室分布容积为3.13 L。

代谢

体外研究表明DM1，KADCYLA的小分子组分，被CYP3A4/5代谢。在体外DM1不抑制或诱导主要CYP450酶。在人血浆中检测到低水平的ado-曲妥珠单抗emtansine降解物MCC-DM1，Lys-MCC-DM1，和DM1。

消除

根据群体药代动力学分析，KADCYLA的静脉输注后，抗体药物结合物ADC的清除率为0.68 L/day和the 消除半衰期(t_{1/2})约为4天。每3周重复静脉输注KADCYLA 未观察到蓄积。根据群体药代动力学分析(n=671)，体重，RECIST试验靶病变的最大直径和，HER2细胞外结构区(ECD)浓度，AST，白蛋白，和基线曲妥珠单抗浓度被鉴定为ado-曲妥珠单抗emtansine清除率的统计显著协变量。但是，这些协变量对ado-曲妥珠单抗emtansine 暴露影响的大小提示，除了体重，这些协变量是不可能对KADCYLA 暴露有临床意义的影响。因此，考虑根据体重剂量 3.6 mg/kg每3周不校正其他协变量是适当的。

肾受损的影响

根据在668例患者群体药代动力学分析，包括中度(CL_{cr} 30 - 59mL/min, n=53)和轻度(CL_{cr} 60 - 89 mL/min, n=254)肾受损，表明轻度至中度肾受损当与正常肾功能(CL_{cr} ≥ 90 mL/min, n=361)比较时抗体药物结合物ADC的药代动力学不受影响。只得到1例患者有严重肾受损数据(CL_{cr} < 30 mL/min) [见在特殊人群中使用(8.7)]。

年龄和种族的影响

根据群体药代动力学分析，年龄(< 65(n=577); 65 - 75(n=78); > 75(n=16))和种族(亚裔(n=73); 非-亚裔 (n=598))对ado-曲妥珠单抗emtansine的药代动力学没有临床意义的影响。

12.6 心电生理学

在一项51例有HER2-阳性转移乳癌患者的开放，单组研究多次剂量KADCYLA (3.6 mg/kg每3周)评价对QTc间期的影响。在研究中未检测到平均QTc间期大变化(即，> 20 ms)。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育能力受损

未曾用ado-曲妥珠单抗emtansine进行致癌性研究。

DM1在体内单剂量大鼠骨髓微核试验在暴露相当于在人中给予KADCYLA测到DM1平均最大浓度是非整倍体诱发效应或致染色体断裂。在体外细菌回复突变(Ames)试验DM1无致突变性。

根据动物毒性研究结果，KADCYLA在人中可能损伤生育能力。在大鼠中ado-

曲妥珠单抗emtansine一项单剂量毒性研究，在严重毒性剂量水平(60

mg/kg；根据AUC临床暴露约4倍)观察到在睾丸中曲细精管变性与出血伴睾丸和附睾重量增

加。在雌性大鼠中相同剂量导致卵巢出血征象和黄体坏死。在猴中给予ado-

曲妥珠单抗emtansine每3周1次共12周(4剂)，高达30 mg/kg(根据AUC临床暴露约7倍)，有附睾，前列腺，睾丸，精囊和子宫重量减低，虽然由于包括各种性成熟动物，这些影响的解释不清楚。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在猴中治疗用剂量ado-曲妥珠单抗emtansine至30

mg/kg(根据AUC临床暴露约7倍)致依赖剂量的坐骨神经的轴突变性雪旺氏细胞肥大或增生，和在脊髓背索轴突变性。根据细胞毒组分DM1的作用机制，有临床神经毒性潜能[见警告和注意事项(5.7)]。

14 临床研究

14.1 转移乳癌

在991例有HER2-

阳性，不能切除局部晚期或转移乳癌患者的一项随机化，多中心，开放试验评价KADCYLA的疗效。纳入试验前患者需要以前紫杉烷类和基于曲妥珠单抗治疗。只有既往辅助治疗患者要求在完成辅助治疗期间或6个月内疾病复发。要求乳腺肿瘤样本在一个中央实验室测定显示HER2过度表达被定义为3+ IHC或FISH扩增比例 \geq

2.0。患者被随机分配(1:1)接受拉帕替尼加卡培他滨或KADCYLA。按世界地区(美国，西欧，其他)，对不能切除局部晚期或转移疾病(0-

1，>1)既往化疗方案数和通过研究者确定内脏相比非内脏疾病随机化分层。

在21-天周期的第1天静脉给予KADCYLA剂量3.6 mg/kg。21-

天周期的每1次口服拉帕替尼给予1250 mg/day和在21-

天周期的第1-14天口服给予卡培他滨剂量1000

mg/m²每天2次。患者用KADCYLA或拉帕替尼加卡培他滨治疗直至疾病进展，知情同意撤销，

或不能接受毒性。在主要分析时，研究药物中位时间对KADCYLA为5.7个月(范围：0-

28.4)，对拉帕替尼4.9个月(范围：0-30.8)，和对卡培他滨4.8个月(范围：0-30.4)。

研究的共-

主要疗效终点是无进展生存(PFS)根据独立评审委员会(IRC)对肿瘤反应的评估，和总生存(OS)。

PFS被定义为从随机化至疾病进展或来自任何原因的死亡(那个早发生)日期的时间。总生存被定义为从随机化至任何原因死亡日期的时间。另外终点包括PFS(根据研究者评估肿瘤反应)，客观反应率(ORR)，反应时间和至症状进展时间。

治疗组间患者人口统计指标和基线肿瘤特征被平衡。所有患者在研究纳入时有转移。中位年龄约53岁(范围24-

84岁), 74%为白人, 18%为亚裔和5%为黑人。所有除5例患者是妇女。在美国纳入27%患者, 欧洲32%和亚洲16%。研究组中肿瘤预后特征包括激素受体状态(阳性: 55%, 阴性: 43%), 存在内脏疾病(68%)和只有非内脏疾病(33%)和转移部位数(< 3 : 61%, ≥ 3 : 37%)相似。大多数患者(88%)在转移情况中曾接受既往全身治疗。20%患者只是在新辅助或辅助情况有既往治疗和治疗

6个月内疾病复发。所有除1例患者外研究纳入前接受曲妥珠单抗; 约85%患者在转移情况接受既往曲妥珠单抗。在纳入研究前超过99%患者曾接受一种紫衫烷类, 而61%患者曾接受一种蒽环类药物。总之, 患者在转移情况中接受中位3种全身药物。有激素受体-

阳性肿瘤患者中, 44.4%接受既往辅助激素治疗和44.8%为局部晚期/转移疾病接受激素治疗。

随机化试验证实KADCYLA-治疗组拉帕替尼加卡培他滨-治疗组比较IRC-评估的无进展生存PFS统计显著改善[风险比(HR) = 0.65, 95% CI: 0.55, 0.77, $p < 0.0001$], 而中位PFS增加3.2个月(KADCYLA-

治疗组中位PFS为9.6个月相比较在拉帕替尼加卡培他滨组为6.4个月)。见表8和图1。对研究者评估的PFS结果与IRC-评估的PFS相似。

在无进展生存PFS分析时, 223例患者已死亡。拉帕替尼加卡培他滨组发生死亡(26%)与KADCYLA组(19%)死亡更多, 但是中期总生存OS分析结果不符合预先设定的统计显著性停止边界。在第二次中期总生存OS分析时, 已发生331次事件。总生存OS符合共-主要终点;

在接受KADCYLA患者总生存OS显著改善(HR = 0.68, 95% CI: 0.55, 0.85, $p = 0.0006$)。这个结果交叉至预先设定疗效停止边界(HR = 0.73或 $p = 0.0037$)。

在KADCYLA组生存的中位时间时30.9个月相比在拉帕替尼加卡培他滨组25.1个月。见表8和图2。

在患者子组根据分层因子, 关键基线人口统计指标和疾病特征, 和既往治疗观察到根据PFS和OS用KADCYLA一个治疗获益。激素受体-

阴性疾病患者子组($n=426$)中, 对PFS和OS的风险比分别是0.56(95% CI: 0.44, 0.72)和0.75(95% CI: 0.54, 1.03)。在激素受体-

阳性疾病患者子组($n=545$), 对PFS和OS风险比分别是0.72(95% CI: 0.58, 0.91)和0.62

(95% CI: 0.46, 0.85)。有非-可测量疾病患者子组($n=205$), 根据IRC 评估, the hazard ratios for PFS和OS的风险比分别是0.91(95% CI: 0.59, 1.42)和0.96(95%

CI: 0.54, 1.68); in有可测量疾病患者风险比是0.62(95% CI: 0.52, 0.75)和0.65(95% CI: 0.51, 0.82)。

在小于65岁患者中($n=853$)的PFS和OS风险比分别是0.62(95% CI: 0.52, 0.74)和0.66(95% CI: 0.52, 0.83)。

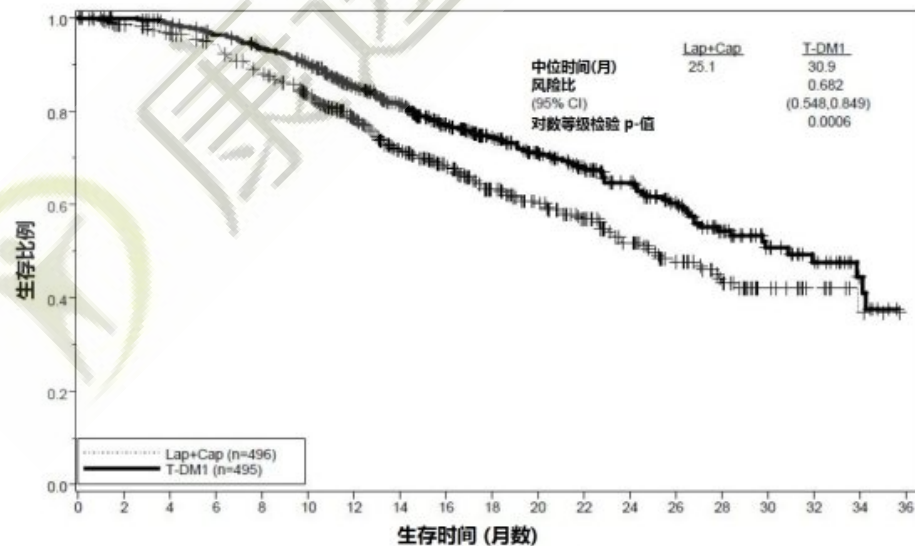
在 $n \geq 65$ 岁($n=138$)患者风险比对PFS和OS分别是1.06(95% CI: 0.68, 1.66)和1.05(95% CI: 0.58, 1.91)。

表 8 来自研究 1 疗效总结

	KADCYLA N= 495	拉帕替尼+卡培他滨 N= 496
无进展生存 (独立审评)		
有事件患者数(%)	265 (53.5%)	304 (61.3%)
PFS 中位时间(月)	9.6	6.4
风险比(分层 [*])	0.650	
对风险比的 95% CI	(0.549, 0.771)	
p-值(对数等级检验, 分层 [*])	<0.0001	
总生存 **		
死亡患者数(%)	149 (30.1%)	182 (36.7%)
生存的中位时间(月)	30.9	25.1
风险比(分层 [*])	0.682	
对风险比的 95% CI	(0.548, 0.849)	
p-值(对数等级检验 [*])	0.0006	
客观反应率(独立审评)		
有可测量疾病患者	397	389
有患者数或(%)	173 (43.6%)	120 (30.8%)
差别(95% CI)	12.7% (6.0, 19.4)	
客观反应时间(月)		
有 OR 患者数	173	120
中位时间(95% CI)	12.6 (8.4, 20.8)	6.5 (5.5, 7.2)

PFS: 无进展生存; OR: 客观反应

^{*} 按世界地区分层(美国, 西欧, 其他), 对局部晚期或转移疾病既往化疗方案数(0-1 相比 >1), 和内脏相比非-内脏疾病。 ^{**}当观察到 331 事件进行对总生存 OS 第二次中期分析而结果展示在表中。

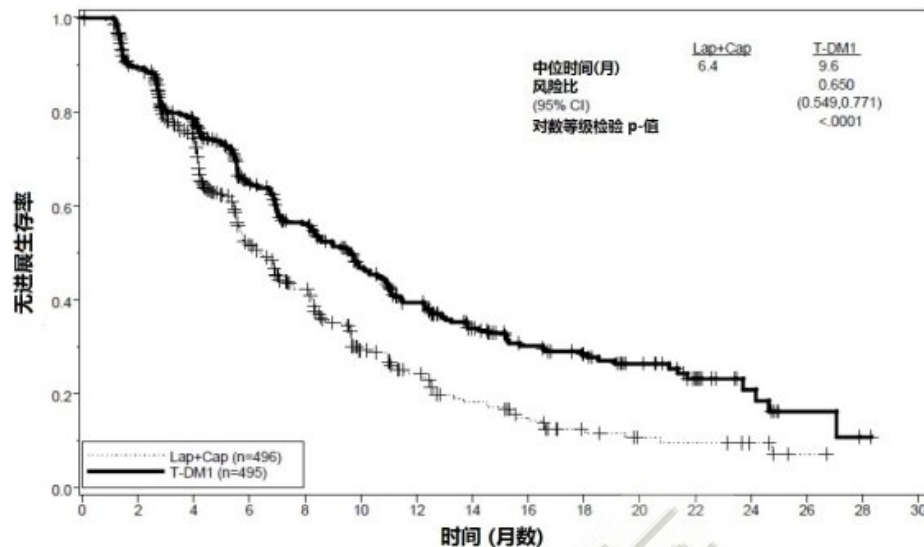


处于风险数:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: ado-曲妥珠单抗emtansine; Lap: 拉帕替尼; Cap: 卡培他滨

风险比是根据分层的Cox模型估算; p-值根据分层对数等级检验估算。

图1对研究1IRC-评估的无进展生存的Kaplan-Meier曲线



处于风险数:

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: ado-曲妥珠单抗emtansine; Lap: 拉帕替尼; Cap: 卡培他滨 IRC: 独立审评委员会
 风险比是根据分层的Cox模型估算; p-值根据分层对数等级检验估算。

图2对研究1总生存的Kaplan-Meier曲线

15 文献

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA.
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 如何供应/贮存和处置

16.1 如何供应/贮存

KADCYLA (ado-曲妥珠单抗emtansine)如下供应:

一个100 mg小瓶, 单次使用小瓶 NDC 50242-088-01

一个160 mg小瓶, 单次使用小瓶 NDC 50242-087-01

配制前贮存小瓶在冰箱2° C至8° C(36° F至46° F)。不要冻结或震荡。

16.2 特殊处置

遵循抗癌药适当处置和遗弃方法[1]。

17 患者咨询资料

告知患者严重肝损伤的可能性和忠告患者如他们经受急性肝炎症状立即求医, 例如恶心, 呕吐, 腹痛(特别是右上四分之一腹痛), 黄疸, 尿暗色, 全身皮肤瘙痒, 厌食, 等。[见警告和注意事项(5.1)].

- 忠告患者对以下任何立即联系卫生保健专业人员：新发病气短或恶化，咳嗽，关节/腿肿胀，心悸，24小时内体重增量超过5磅，眩晕或意识丧失[见警告和注意事项(5.2)]。
- 忠告妊娠妇女和生殖潜能妇女KADCYLA暴露可能导致胎儿危害，包括胚胎胎儿死亡或出生缺陷[见警告和注意事项(5.3)，在特殊人群中使用(8.1，8.6)]。
- 忠告生殖潜能妇女当接受KADCYLA和KADCYLA末次剂量后6个月使用有效避孕[见警告和注意事项(5.3)和在特殊人群中使用(8.1，8.6)]。
- 忠告哺乳母亲用KADCYLA治疗终止哺乳或终止KADCYLA，考虑药物对母亲的重要性[见在特殊人群中使用(8.3)]。
- 鼓励妊娠期间暴露于KADCYLA妇女参加MoTHER妊娠注册通过电话1-800-690-6720联系[见警告和注意事项(5.3)和在特殊人群中使用(8.1，8.6)]。