|  |  |
| --- | --- |
| Trastuzumab  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation sont : une cardiotoxicité, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie) et des événements indésirables pulmonaires.
Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

***Liste des réactions indésirables :***

Sont présentées dans le tableau suivant les réactions indésirables qui ont été rapportées en association avec l'utilisation trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivotales et l'expérience postcommercialisation. Les études pivotales incluaient :

* H0648g et H0649g : Trastuzumab en monothérapie ou en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique.
* M77001 : docétaxel, avec ou sans Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique.
* BO16216 : anastrozole avec ou sans Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique HER2 positif et avec des récepteurs hormonaux positifs.
* BO16348 : Trastuzumab en monothérapie après une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein HER2 positif.
* BO18255 : Trastuzumab en association avec la fluoropyrimidine et le cisplatine versus chimiothérapie seule en première ligne dans le cancer gastrique avancé HER2 positif.
* B-31, N9831 : Trastuzumab administré séquentiellement à une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel.
* BCIRG 006 : Trastuzumab administré séquentiellement à une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le docétaxel ou Trastuzumab administré en association avec une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
* MO16432 : Trastuzumab administré en association à un traitement néoadjuvant avec la doxorubicine en association au paclitaxel, le paclitaxel et le cyclophosphamide en association au méthotrexate et au 5-fluorouracile, suivi par un traitement adjuvant postchirurgie avec Trastuzumab en monothérapie.

Tous les termes présentés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé dans les études cliniques pivotales.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Classe de systèmes d'organes  | Réaction indésirable  | Fréquence  |
| Infections et infestations  | Pneumonie\*  | Fréquent (< 1 %)  |
| Neutropénie avec sepsis  | Fréquent  |
| Cystite  | Fréquent  |
| Zona  | Fréquent  |
| Infection  | Fréquent  |
| Grippe  | Fréquent  |
| Rhinopharyngite  | Fréquent  |
| Sinusite  | Fréquent  |
| Infection cutanée  | Fréquent  |
| Rhinite  | Fréquent  |
| Infection des voies respiratoires hautes  | Fréquent  |
| Infection urinaire  | Fréquent  |
| Érysipèle  | Fréquent  |
| Cellulite  | Fréquent  |
| Sepsis  | Peu fréquent  |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)  | Progression d'une tumeur maligne  | Indéterminée  |
| Progression d'une tumeur  | Indéterminée  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique  | Neutropénie fébrile  | Très fréquent  |
| Anémie  | Fréquent  |
| Neutropénie  | Fréquent  |
| Thrombocytopénie  | Fréquent  |
| Diminution des globules blancs/leucopénie  | Fréquent  |
| Hypoprothrombinémie  | Indéterminée  |
| Affections du système immunitaire  | Réaction d'hypersensibilité  | Fréquent  |
| Réaction anaphylactique\*  | Indéterminée  |
| Choc anaphylactique\*  | Indéterminée  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition  | Perte de poids  | Fréquent  |
| Anorexie  | Fréquent  |
| Hyperkaliémie  | Indéterminée  |
| Affections psychiatriques  | Anxiété  | Fréquent  |
| Dépression  | Fréquent  |
| Insomnie  | Fréquent  |
| Pensées anormales  | Fréquent  |
| Affections du système nerveux  | Tremblements(1)  | Très fréquent  |
| Étourdissements  | Très fréquent  |
| Céphalée  | Très fréquent  |
| Neuropathie périphérique  | Fréquent  |
| Paresthésie  | Fréquent  |
| Hypertonie  | Fréquent  |
| Somnolence  | Fréquent  |
| Dysgueusie  | Fréquent  |
| Ataxie  | Fréquent  |
| Parésie  | Rare  |
| OEdème cérébral  | Indéterminée  |
| Affections oculaires  | Conjonctivite  | Très fréquent  |
| Augmentation du larmoiement  | Très fréquent  |
| Sécheresse oculaire  | Fréquent  |
| OEdème papillaire  | Indéterminée  |
| Hémorragie rétinienne  | Indéterminée  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe  | Surdité  | Peu fréquent  |
| Affections cardiaques  | Diminution de la tension artérielle(1)  | Très fréquent  |
| Augmentation de la tension artérielle(1)  | Très fréquent  |
| Rythme cardiaque irrégulier(1)  | Très fréquent  |
| Palpitations(1)  | Très fréquent  |
| Flutter cardiaque(1)  | Très fréquent  |
| Insuffisance cardiaque congestive\*  | Fréquent (2 %)  |
| Tachyarythmie supraventriculaire\* (1)  | Fréquent  |
| Cardiomyopathie  | Fréquent  |
| Diminution de la fraction d'éjection(2)  | Très fréquent  |
| Épanchement péricardique  | Peu fréquent  |
| Choc cardiogénique  | Indéterminée  |
| Péricardite  | Indéterminée  |
| Bradycardie  | Indéterminée  |
| Bruit de galop  | Indéterminée  |
| Affections vasculaires  | Bouffée de chaleur  | Très fréquent  |
| Hypotension\* (1)  | Fréquent  |
| Vasodilatation  | Fréquent  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Râles sibilants\* (1)  | Très fréquent  |
| Dyspnée\*  | Très fréquent (14 %)  |
| Toux  | Très fréquent  |
| Épistaxis  | Très fréquent  |
| Rhinorrhée  | Très fréquent  |
| Asthme  | Fréquent  |
| Troubles pulmonaires  | Fréquent  |
| Pharyngite  | Fréquent  |
| Épanchement pleural\*  | Peu fréquent  |
| Pneumonie  | Rare  |
| Fibrose pulmonaire\*  | Indéterminée  |
| Détresse respiratoire\*  | Indéterminée  |
| Insuffisance respiratoire\*  | Indéterminée  |
| Infiltration pulmonaire\*  | Indéterminée  |
| OEdème aigu du poumon\*  | Indéterminée  |
| Syndrome de détresse respiratoire aiguë\*  | Indéterminée  |
| Bronchospasme\*  | Indéterminée  |
| Hypoxie\*  | Indéterminée  |
| Désaturation en oxygène\*  | Indéterminée  |
| OEdème laryngé  | Indéterminée  |
| Orthopnée  | Indéterminée  |
| OEdème pulmonaire  | Indéterminée  |
| Affections gastro-intestinales  | Diarrhée  | Très fréquent  |
| Vomissements  | Très fréquent  |
| Nausées  | Très fréquent  |
| OEdème labial(1)  | Très fréquent  |
| Douleur abdominale  | Très fréquent  |
| Pancréatite  | Fréquent  |
| Dyspepsie  | Fréquent  |
| Hémorroïdes  | Fréquent  |
| Constipation  | Fréquent  |
| Sécheresse buccale  | Fréquent  |
| Affections hépatobiliaires  | Atteinte hépatocellulaire  | Fréquent  |
| Hépatite  | Fréquent  |
| Sensibilité du foie à la palpation  | Fréquent  |
| Ictère  | Rare  |
| Insuffisance hépatique  | Indéterminée  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané  | Érythème  | Très fréquent  |
| Rash  | Très fréquent  |
| OEdème facial(1)  | Très fréquent  |
| Acné  | Fréquent  |
| Alopécie  | Fréquent  |
| Sécheresse cutanée  | Fréquent  |
| Ecchymose  | Fréquent  |
| Hyperhidrose  | Fréquent  |
| Rash maculopapuleux  | Fréquent  |
| Trouble unguéal  | Fréquent  |
| Prurit  | Fréquent  |
| Angioedème  | Indéterminée  |
| Dermatite  | Indéterminée  |
| Urticaire  | Indéterminée  |
| Affections musculosquelettiques et systémiques  | Arthralgie  | Très fréquent  |
| Contraction musculaire(1)  | Très fréquent  |
| Myalgie  | Très fréquent  |
| Arthrite  | Fréquent  |
| Dorsalgie  | Fréquent  |
| Douleur osseuse  | Fréquent  |
| Spasmes musculaires  | Fréquent  |
| Cervicalgie  | Fréquent  |
| Affections du rein et des voies urinaires  | Trouble rénal  | Fréquent  |
| Glomérulonéphrite membraneuse  | Indéterminée  |
| Néphropathie glomérulaire  | Indéterminée  |
| Insuffisance rénale  | Indéterminée  |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales  | Oligoamnios  | Indéterminée  |
| Affections des organes de reproduction et du sein  | Inflammation du sein/mastite  | Fréquent  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration  | Asthénie  | Très fréquent  |
| Douleur thoracique  | Très fréquent  |
| Frissons  | Très fréquent  |
| Fatigue  | Très fréquent  |
| Syndrome pseudogrippal  | Très fréquent  |
| Réaction liée à la perfusion  | Très fréquent  |
| Douleur  | Très fréquent  |
| Fièvre  | Très fréquent  |
| OEdème périphérique  | Fréquent  |
| Malaise  | Fréquent  |
| Inflammation des muqueuses  | Fréquent  |
| OEdème  | Fréquent  |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures  | Contusion  | Fréquent  |

\*  Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale.

(1)  Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à la perfusion. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles.

(2)  Observée avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines.

Note : Des pourcentages spécifiques de fréquence sont présentés entre parenthèses pour les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale avec une fréquence définie comme « fréquent » ou « très fréquent ». Les pourcentages spécifiques de fréquence se réfèrent au nombre total de ces événements, à la fois ceux avec une issue fatale et ceux avec une issue non fatale.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées dans les études cliniques pivotales avec une fréquence >= 1/10 dans l'un ou l'autre des bras de traitement (dans l'étude HERA, BO16348 >= 1 % à 1 an) et sans différence significative entre le bras avec Trastuzumab et le bras comparateur : léthargie, hypoesthésie, douleur des extrémités, douleur pharyngolaryngée, conjonctivite, lympho-oedème, prise de poids, toxicité unguéale, douleur musculosquelettique, pharyngite, bronchite, inconfort thoracique, douleur abdominale haute, gastrite, stomatite, vertige, bouffée de chaleur, hypertension, hoquet, syndrome main-pied, douleur thoracique, onychorrhexie, dyspnée d'effort et dysurie.

***Description de réactions indésirables spécifiques :***

*Cardiotoxicité :*

Une cardiotoxicité (insuffisance cardiaque) de classe II-IV (NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation trastuzumab. Cette réaction a été associée à une issue fatale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans trois études cliniques pivotales avec le trastuzumab en adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 (insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c'est-à-dire n'ayant pas reçu Trastuzumab) et chez les patients ayant reçu Trastuzumab séquentiellement à un taxane (0,3-0,4 %). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu Trastuzumab en association avec un taxane (2,0 %).

Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par Trastuzumab chez les patients présentant une cardiotoxicité n'a pas été étudié de manière prospective. Cependant, la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque dans les études pivotales (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831, BCIRG 006, MO16432) ont montré une amélioration avec un traitement médical standard. Celui-ci comportait des diurétiques, des digitaliques, des bêtabloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par Trastuzumab s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement par Trastuzumab sans événements cardiaques cliniques supplémentaires (cf Mises en garde et Précautions d'emploi pour l'information sur l'identification des facteurs de risque et les modalités de surveillance).

En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration de Trastuzumab en association avec un traitement avec anthracycline à faible dose est limitée.

*Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité :*

Il est estimé qu'environ 40 % des patients qui sont traités par Trastuzumab présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant les première, deuxième et troisième perfusions et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, un rash cutané, des nausées, des vomissements, une dyspnée et des céphalées (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes. Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion trastuzumab (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) et ont été associées à une issue fatale.

*Hématotoxicité :*

Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Des réactions indésirables survenant fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement avec une anthracycline.

*Événements pulmonaires :*

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation trastuzumab et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un oedème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Ces réactions ne sont cependant pas limitées à ces signes et/ou symptômes.

Les détails des mesures de minimisation des risques conformes au plan de gestion des risques européen sont présentés à la rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi.