



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/352676/2021 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux – Partie 2

Adopté les 7-10 juin 2021 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

### 1. Ceftriaxone – Hépatite (EPITT n° 19603)

#### Résumé des caractéristiques du produit

##### 4.8. Effets indésirables

Dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections hépatobiliaires» avec une fréquence «indéterminée»

Hépatite<sup>c</sup>

Hépatite cholestatique<sup>b,c</sup>

<sup>b</sup> Voir rubrique 4.4

<sup>c</sup> Généralement réversible à l'arrêt de la ceftriaxone

#### Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

---

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

<sup>2</sup> Minor edits were implemented in the French translation of the tofacitinib product information on 12 August 2021.



Fréquence «indéterminée»

Problèmes de la vésicule biliaire et/ou du foie, qui peuvent provoquer des douleurs, nausées, vomissements, envie de vomir et malaise, jaunissement de la peau, démangeaisons, urine de couleur anormalement foncée et selles de couleur argile.

## **2. Tofacitinib – Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) et tumeurs malignes, sauf cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), mis en évidence à l'issue d'un essai clinique (EPITT n° 19382)**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Voir rubrique 4.4 pour l'utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans

Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde et de tumeurs malignes associé au tofacitinib chez les patients âgés de plus de 65 ans, le tofacitinib ne doit être utilisé chez ces patients que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible (pour plus de détails, voir les rubriques 4.4 et 5.1 ci-dessous).

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par tofacitinib chez les patients:

[...]

- ~~âgés de plus de 65 ans~~

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients âgés de plus de 65 ans, le tofacitinib ne doit être envisagé utilisé que s'il n'existe aucune autre traitement alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

##### Réactivation virale

[...]

##### Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) ont été observés chez des patients prenant du tofacitinib.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1). Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et les patients qui présentent d'autres facteurs de

risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé que<sup>3</sup> si aucune alternative thérapeutique appropriée n'existe.

#### Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

~~Les risques et les bénéfices du traitement avec tofacitinib doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux (CCNM) traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que tofacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.~~

~~Des lymphomes ont été observés chez des patients traités avec tofacitinib. Les patients atteints de PR, notamment ceux présentant une forme hautement active de la maladie pourraient présenter un risque accru (jusqu'à plusieurs fois) de développer un lymphome par rapport à la population générale. L'effet de tofacitinib sur le développement des lymphomes est incertain.~~

~~D'autres tumeurs malignes ont été observées au cours des études cliniques et lors de la période post-commercialisation, telles que cancer du poumon, cancer du sein, mélanome, cancer de la prostate et cancer du pancréas (liste non exhaustive).~~

~~L'effet de tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.~~

Le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes (sauf CCNM), en particulier des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités avec tofacitinib au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.

D'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités avec tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la -commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de développer une tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), le tofacitinib ne doit être utilisé que<sup>4</sup> si aucune alternative thérapeutique appropriée n'existe.

#### Risque cardiovasculaire

Les patients atteints de PR et de RP présentent un risque accru de troubles cardiovasculaires. Les facteurs de risque des patients traités avec tofacitinib (par ex., hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins habituels.

#### 4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants: céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6, Effets indésirables [EIs] basés sur toutes les études quelle que soit leur durée).

Classe de système d'organes: Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Peu fréquent: Cancer du poumon

Rares: Lymphome

<sup>3</sup> The word 'seulement' was deleted from this sentence on 12 August 2021.

<sup>4</sup> The word 'seulement' was deleted from this sentence on 12 August 2021.

Classe de système d'organes: Affections cardiaques  
Peu fréquent: Infarctus du myocarde

#### Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné le décès. Dans une analyse de sécurité intermédiaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,54 (0,32 – 0,87), de 0,27 (0,12 – 0,52) et de 0,09 (0,02 – 0,26) événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 5,96 (1,75 – 20,33) et de 2,99 (0,81 – 11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

Dans une analyse de sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'analyse intermédiaire l'étude susmentionnée de l'étude, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR pour l'EP a été de 9,14 (2,11 – 39,56) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,92 (0,83 – 18,48) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

#### Infarctus du myocarde

#### Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR<sup>5</sup> âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des infarctus du myocarde non fatals pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,37 (0,22 – 0,57), de 0,33 (0,19 – 0,53) et de 0,16 (0,07 – 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

#### Tumeurs malignes (sauf CCNM)

#### Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des cancers du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,23 (0,12 – 0,40), de 0,32 (0,18 – 0,51) et de 0,13 (0,05 – 0,26) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des lymphomes pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 – 0,18), de 0,11 (0,04 – 0,24) et de 0,02 (0,00 – 0,10) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### Données de sécurité contrôlées à long terme

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est était une vaste étude (N = 4 362) en cours, post-autorisation randomisée contre comparateur actif, évaluant la sécurité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés d'au moins de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme: tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du

---

<sup>5</sup> PA was replaced by PR (correct abbreviation of 'polyarthrite rhumatoïde') on 12 August 2021.

myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'éta nercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux). Les co-critères d'évaluation principaux ~~ont été~~ étaient: tumeurs malignes avérées<sup>6</sup> (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM) avérés; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ~~ont été~~ ont été soumises à l'insu. Il s'agit d'une étude dont la puissance ~~est~~ est événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant. Pour les patients du bras de traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR était supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les ECIM avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats finaux sont fournis ci-dessous pour les ECIM, l'infarctus du myocarde, les tumeurs malignes (sauf CCNM), le cancer du poumon et le lymphome pour chaque bras de traitement randomisé. Les résultats de l'analyse de sécurité intermédiaire (2019) sont fournis pour les MTEV, les infections graves et la mortalité.

#### ECIM (dont infarctus du myocarde)

Une augmentation des infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNE.

Tableau 12: Taux d'incidence et hazard ratio pour les ECIM et les infarctus du myocarde

	<u>Tofacitinib 5 mg deux fois par jour</u>	<u>Tofacitinib 10 mg deux fois par jour<sup>a</sup></u>	<u>Tous les tofacitinib<sup>b</sup></u>	<u>Inhibiteur du TNF (TNFi)</u>
<b><u>ECIM<sup>c</sup></u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b><u>IM fatal<sup>c</sup></u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b><u>IM non fatal<sup>c</sup></u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

<sup>b</sup> Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

<sup>c</sup> Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

Abréviations: ECIM = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

<sup>6</sup> Singular replaced by plural on 12 August 2021 in line with the English original text.

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes (sauf CCNM) en particulier des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF.

Tableau 13 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes (sauf CCNM)<sup>a</sup>

	<u>Tofacitinib 5 mg deux fois par jour</u>	<u>Tofacitinib 10 mg deux fois par jour<sup>b</sup></u>	<u>Tous les tofacitinib<sup>c</sup></u>	<u>Inhibiteur du TNF (TNFi)</u>
<b><u>Tumeurs malignes (sauf CCNM)</u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b><u>Cancer du poumon</u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b><u>Lymphome</u></b>				
<u>TI (IC à 95 %) pour 100 PA</u>	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
<u>HR (IC à 95 %) vs TNFi</u>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude

<sup>b</sup> Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour comprend des données provenant de patients qui sont passés de tofacitinib 10 mg deux fois par jour à tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une modification de l'étude.

<sup>c</sup> Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abbréviations: CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante: âge ≥ 65 ans et tabagisme actif ou ancien (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Infections graves

Dans une analyse intermédiaire, Pour les infections graves non mortelles, les taux d'incidence (IC à 95 %) pour 100 patients-années ont été respectivement de 3,51 (2,93 – 4,16), de 3,35 (2,78 – 4,01) et de 2,79 (2,28 – 3,39) pour le tofacitinib 10 mg et 5 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF. Le risque d'infections graves (mortelles et non mortelles) était encore plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparativement aux patients plus jeunes de l'étude A3921133.

### **Notice**

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Xeljanz

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XELJANZ :

[...]

- si vous avez plus de 65 ans, si vous avez déjà eu un cancer, quel que soit le type de ce cancer, et si vous êtes fumeur ou ancien fumeur. XELJANZ peut augmenter votre risque de d'avoir certains

cancers. Des cas de ~~lymphome~~ cancer des globules blancs, cancer du poumon et d'autres cancers (tels que ~~cancer du poumon~~, cancer du sein, mélanome, cancer de la prostate et cancer du pancréas) ont été rapportés chez des patients traités avec XELJANZ. Si vous développez un cancer au cours de votre traitement avec XELJANZ, votre médecin évaluera l'éventualité d'arrêter le traitement avec XELJANZ.

[...]

- si vous avez des problèmes cardiaques, une hypertension artérielle,<sup>7</sup> un taux élevé de cholestérol, et également si vous êtes fumeur ou ancien fumeur.

Il a été rapporté que des patients traités par XELJANZ ont eu des caillots sanguins dans les poumons ou les veines. Votre médecin évaluera votre risque de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines et déterminera si XELJANZ vous convient. Si vous avez déjà eu des problèmes de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines ou si vous présentez un risque accru d'en développer (par exemple, vous avez une surcharge pondérale importante, si vous avez un cancer, des problèmes cardiaques, un diabète, si vous avez eu une crise cardiaque [au cours des 3 derniers mois], une intervention chirurgicale majeure récente, si vous utilisez des contraceptifs hormonaux ou un traitement hormonal substitutif, si vous ou vos proches parents présentez des troubles de la coagulation), si vous avez un âge avancé, ou si vous fumez ou êtes ancien fumeur, votre médecin pourra décider que XELJANZ n'est pas adapté à votre cas.

Des cas de patients traités avec XELJANZ qui ont eu un problème cardiaque, notamment une crise cardiaque, ont été observés. Votre médecin évaluera votre risque de développer un problème cardiaque et déterminera si XELJANZ est approprié pour vous. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous présentez des signes et symptômes d'une<sup>8</sup> crise cardiaque, notamment de fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains.

Personnes âgées

[...]

Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter des risques plus élevés d'infections, de crise cardiaque et de certains types de cancer. Votre médecin peut décider que XELJANZ n'est pas adapté pour vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables graves éventuels

[...]

Des cas de cancer du poumon, de cancer des globules blancs et de crise cardiaque ont été également observés.

[...]

Les signes d'une crise cardiaque (peu fréquents) incluent:

- des fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos)
- un essoufflement
- des sueurs froides
- des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100): cancer du poumon [...]

<sup>7</sup> The word 'ou' was deleted from this sentence on 12 August 2021.

<sup>8</sup> Typo corrected on 12 August 2021.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000): infection du sang (septicémie), lymphome (cancer des globules blancs) [...]