

prueba 1% de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53 y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038).

#### Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hepatotóxicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática o cuando se administra lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática.

#### Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadije (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq$  2 CLCR  $<$  60 ml/min cuando se administra lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG  $\leq$  2 o el CLCR  $<$  60 ml/min.

**Cataratas**  
Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

**Interacciones Medicamentosas**  
Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

#### Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio in vitro con hepatocitos humanos, lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

#### Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis únicas de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

#### Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% (0,5,2%) y no se observó un efecto diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

#### Estroíenos

Cuando se administran estroíenos con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabiomolisis, que puede ser simplemente activo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

#### Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg/día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de lenalidomida (25 mg/día).

#### Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)

En un estudio con lenalidomida en combinación con un inhibidor de la Gp-P, la administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P Quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

**Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres**  
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si una mujer varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que toman lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no está usando ningún método anticonceptivo.

#### Embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño.

Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si lenalidomida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lenalidomida.

#### Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25 mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o nula. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

#### Reacciones Adversas Resumen del perfil de seguridad

**Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona**  
Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq$  5 %) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que con MPT fueron:  
- Neumonía (9,8 %).  
- Insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), prurito (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

**Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona**  
Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq$  5 %) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+P) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MP+P) fueron:  
- Neutropenia febril (6,0 %).  
- Anemia (5,3 %).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+P que con MP+P fueron: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (70,0 %), leucopenia (38,8 %), estreñimiento (34,0 %), diarrea (33,3 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

**Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo**  
Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:  
- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).  
- Neutropenia de grado 4.

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%).

**Síndromes mielodisplásicos**  
La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida. Las reacciones adversas graves incluyen:  
- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)  
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron: neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

**Tabla de reacciones adversas**  
**Tabla resumen para terapia combinada**  
Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10); poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100); raras ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000); muy raras ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000).

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivotes de mieloma múltiple.

Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.  
**Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona**

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos hematológicos	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias	Neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica	Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica	Hipercogulación, coagulopatía

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos oculares	Cataratas, visión borrosa	Cataratas	Cataratas	Cataratas

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar	Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar	Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar	Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos dermatológicos	Exantemas, prurito	Exantemas	Exantemas	Exantemas

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantemas, prurito	Exantemas	Exantemas	Exantemas

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculares esqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar muscular esquelético y del tejido conjuntivo, artralgia	Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar muscular esquelético y del tejido conjuntivo, artralgia	Debilidad muscular, dolor óseo	Debilidad muscular, dolor óseo

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)	Insuficiencia renal (incluida aguda)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos)	Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos)	Fatiga, pirexia, astenia	Fatiga, pirexia, astenia

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo	Hipotiroidismo

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Disminución del apetito	Disminución del apetito	Disminución del apetito

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo	Alteración del estado de ánimo	Alteración del estado de ánimo	Alteración del estado de ánimo

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea	Mareos, cefalea

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia		RAM de grado 3-4/Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias