

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 174,2 mg de fumarato de tegomil  
(174 mg de fumarato de tegomil corresponden a 120 mg de fumarato de dimetilo)

### RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 348,4 mg de fumarato de tegomil  
(348 mg de fumarato de tegomil corresponden a 240 mg de fumarato de dimetilo)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura gastrorresistente.

### 174 cápsulas duras gastrorresistentes

Cápsulas duras gastrorresistentes de gelatina de color azul claro y blanco, de tamaño 0 con una dimensión de aproximadamente 21 mm, con la impresión «174» en tinta blanca en el cuerpo, que contienen minicomprimidos de color amarillo pálido.

### 348 cápsulas duras gastrorresistentes

Cápsulas duras gastrorresistentes de gelatina de color azul claro, de tamaño 00 con una dimensión de aproximadamente 24 mm, con la impresión «348» en tinta blanca en el cuerpo, que contienen minicomprimidos de color amarillo pálido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

RIULVY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### Posología

La dosis inicial es de 174 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis se debe incrementar a la dosis de mantenimiento recomendada de 348 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Si un paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada únicamente si deja pasar 4 horas entre dosis. De no ser así, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Una reducción temporal de la dosis a 174 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 348 mg dos veces al día.

El fumarato de tegomil se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de fumarato de tegomil con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

En los estudios clínicos con fumarato de tegomil la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad (ver sección 5.2). En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en las personas de edad avanzada.

#### *Insuficiencia hepática y renal*

No se ha estudiado el uso de fumarato de tegomil en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2). No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos de 13 años y mayores. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 13 años.

### Forma de administración

Vía oral.

La cápsula se debe tragar entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que el recubrimiento entérico de los microcomprimidos evita los efectos irritantes en el intestino.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Sospecha o confirmación de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El fumarato de tegomil y el fumarato de dimetilo se metabolizan a fumarato de monometilo tras la administración oral (ver sección 5.2). Se espera que los riesgos asociados con el fumarato de tegomil sean similares a los noticiados para el fumarato de dimetilo, aunque no todos los riesgos enumerados a continuación se hayan observado específicamente para el fumarato de tegomil.

## Análisis de sangre/laboratorio

### *Función renal*

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos en pacientes tratados con fumarato de dimetilo (ver sección 4.8). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar una evaluación de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

### *Función hepática*

El tratamiento con fumarato de dimetilo puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas ( $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total ( $\geq 2$  veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser de unos días, de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

### *Linfocitos*

Los pacientes tratados con fumarato de tegomil pueden desarrollar linfopenia (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos.

Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento. No se ha estudiado el uso de fumarato de tegomil en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. El fumarato de tegomil no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses.

Debido a un aumento del riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender el tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) que persistan durante más de 6 meses.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos de  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $< 0,8 \times 10^9/l$  durante más de 6 meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento.
- En los pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda realizar un control regular de los recuentos absolutos de linfocitos. Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo individual de desarrollar LMP (ver apartado de LMP a continuación).

Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales (ver sección 5.1). Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con fumarato de tegomil después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

## Resonancia magnética (RM)

Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de una RM basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia. Se debe considerar la necesidad de realizar más RM de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales. Se puede considerar la realización de una RM

como parte del control estrecho en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP. En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente para fines diagnósticos.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con fumarato de tegomil (ver sección 4.8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

Se han producido casos de LMP con fumarato de dimetilo y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de fumarato de tegomil; sin embargo, este riesgo no se puede excluir en pacientes con linfopenia leve.

Los factores adicionales que podrían contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar LMP en casos de linfopenia son:

- Duración del tratamiento con fumarato de tegomil. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente, 1 a 5 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento
- descensos notables en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+, que son importantes para la defensa inmunológica (ver sección 4.8), y
- tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador previo (ver a continuación).

Los médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de trastorno neurológico y, de ser así, si esos síntomas son típicos de la esclerosis múltiple (EM) o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con fumarato de tegomil y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo. Asimismo, se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Si un paciente desarrolla LMP, el tratamiento con fumarato de tegomil se debe suspender permanentemente.

### Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de fumarato de tegomil al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con fumarato de tegomil.

Se han producido casos de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab, para el que la LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben conocer que los casos de LMP que se producen después de una interrupción reciente del tratamiento con natalizumab pueden no tener linfopenia.

Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con fumarato de dimetilo se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a fumarato de tegomil, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar fumarato de tegomil y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).

#### Insuficiencia renal o hepática grave

No se ha estudiado el uso de fumarato de tegomil en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave. Por lo tanto, se debe proceder con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

#### Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de fumarato de tegomil en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

#### Rubefacción

En los ensayos clínicos un 34 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada. Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de fumarato de dimetilo probablemente esté mediada por las prostaglandinas. Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento de corta duración con 75 mg de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico en pacientes afectados de rubefacción intolerable (ver sección 4.5). En dos estudios en voluntarios sanos se redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción durante el periodo de administración.

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con fumarato de dimetilo experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estas reacciones adversas no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

#### Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de fumarato de dimetilo durante la experiencia poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el fumarato de dimetilo.

Estas reacciones se producen normalmente tras la administración de la primera dosis, aunque también se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento con fumarato de tegomil y busquen atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de anafilaxia. El tratamiento no se debe reanudar (ver sección 4.8).

#### Infecciones

En estudios de fase III controlados con placebo con fumarato de dimetilo, la incidencia de las infecciones (60 % con fumarato de dimetilo frente a un 58 % con placebo) y de las infecciones graves (2 % con fumarato de dimetilo frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de fumarato de tegomil (ver sección 5.1), si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con fumarato de tegomil y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con fumarato de tegomil para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con fumarato de tegomil hasta que la infección o infecciones remitan.

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $<0,5 \times 10^9/l$  (ver sección 4.8). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP (ver sección 4.4, subsección sobre la LMP).

### Infecciones por herpes zóster

Se han notificado casos de herpes zóster con fumarato de dimetilo. La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos acontecimientos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes que tomen fumarato de dimetilo en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se debe considerar interrumpir temporalmente el tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto (ver sección 4.8).

### Inicio del tratamiento

El tratamiento se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.2).

### Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi con un medicamento que contiene fumarato de dimetilo en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con fumarato de tegomil son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente, puede producirse osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga.

Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

### Población pediátrica

El perfil de seguridad es cualitativamente similar en pacientes pediátricos en comparación con los adultos y, por lo tanto, las advertencias y precauciones también se aplican a los pacientes pediátricos. Para conocer las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad, ver la sección 4.8.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o con corticoesteroides

No se ha estudiado el uso fumarato de tegomil en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de las recaídas con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

### Vacunas

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con fumarato de tegomil. En un ensayo clínico en el que participaron un total de 71 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, los pacientes tratados con 240 mg de fumarato de dimetilo dos veces al día durante un mínimo de 6 meses ( $n = 38$ ) o con interferón no pegilado durante un mínimo de 3 meses ( $n = 33$ ) presentaron una respuesta inmunitaria comparable (definida como un aumento  $\geq 2$  veces desde el título prevacunación hasta el título posvacunación) al toxoide tetánico (antígeno con memoria inmunológica) y a una vacuna antimeningocócica polisacárida conjugada tipo C (neoantígeno), mientras que la respuesta inmunitaria a los diferentes serotipos de una vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente no conjugada (antígeno no dependiente de linfocitos T) varió en ambos grupos de tratamiento. Un menor número de pacientes de ambos grupos de tratamiento alcanzó una respuesta inmunitaria positiva definida como un aumento  $\geq 4$  veces el título de anticuerpos para las tres vacunas. Se observaron pequeñas diferencias numéricas en la respuesta al toxoide tetánico y al polisacárido neumocócico del serotipo 3 a favor del interferón no pegilado.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con fumarato de tegomil. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con fumarato de tegomil a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

### Otros derivados del ácido fumárico

Durante el tratamiento, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos, por ejemplo, fumarato de dimetilo).

En los seres humanos, el fumarato de dimetilo se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbónico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones medicamentosas en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glicoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del fumarato de dimetilo y del fumarato de monometilo (el metabolito principal del fumarato de tegomil y el fumarato de dimetilo).

### Efectos de otras sustancias en el fumarato de dimetilo

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre el fumarato de dimetilo y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, el interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético del fumarato de dimetilo.



Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de fumarato de dimetilo probablemente esté mediada por las prostaglandinas. En dos estudios en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico, 30 minutos antes de fumarato de dimetilo, durante 4 días y 4 semanas, respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de fumarato de dimetilo. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con fumarato de tegomil en pacientes con EM remitente-recurrente. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (>4 semanas) de ácido acetilsalicílico (ver secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria, ver sección 4.8) en pacientes que toman fumarato de tegomil (ver sección 4.4 Análisis de sangre/laboratorio).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a fumarato de dimetilo y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar fumarato de tegomil, se debe evitar durante la primera hora el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas (con un volumen de alcohol superior al 30 %), ya que el alcohol puede dar lugar a un aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

#### Efectos del fumarato de dimetilo en otras sustancias

Aunque no se ha estudiado con fumarato de tegomil, en estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre fumarato de dimetilo y los anticonceptivos orales. En un estudio *in vivo*, la administración concomitante de fumarato de dimetilo con un anticonceptivo oral combinado (norgestimato y etinilestradiol) no causó ningún cambio relevante en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacciones con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no se espera que fumarato de tegomil tenga un efecto sobre su exposición.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones con fumarato de dimetilo se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos del uso de fumarato de tegomil en mujeres embarazadas. Se dispone de una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas para otra sustancia, fumarato de dimetilo (entre 300 y 1000 embarazos) basado en un registro de embarazos y los informes espontáneos poscomercialización. En el registro de exposición a fumarato de tegomil durante el embarazo se documentaron 289 embarazos, recopilados prospectivamente en pacientes con esclerosis múltiple expuestas al fumarato de dimetilo. La mediana de la duración de la exposición al fumarato de dimetilo fue de 4,6 semanas de gestación, con exposición limitada después de la sexta semana de gestación (44 embarazos). La exposición al fumarato de dimetilo durante los primeros meses del embarazo indica que no se han observado malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal, en comparación con la población general. Se desconoce el riesgo de una exposición más prolongada al fumarato de dimetilo o de la exposición en los últimos meses del embarazo.

Los estudios realizados en animales con fumarato de dimetilo han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fumarato de tegomil durante el embarazo. El fumarato de tegomil solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

## Lactancia

Se desconoce si el fumarato de tegomil o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con fumarato de tegomil teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de fumarato de tegomil en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos con otra sustancia, fumarato de dimetilo, no sugieren que se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

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

La influencia de fumarato de tegomil sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

Tras la administración oral, el fumarato de tegomil y el fumarato de dimetilo se metabolizan rápidamente a fumarato de monometilo antes de llegar a la circulación sistémica; las reacciones adversas son similares una vez metabolizados.

## Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son rubefacción (35 %) y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea [14 %], náuseas [12 %], dolor abdominal [10 %], dolor en la parte superior del abdomen [10 %]). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con fumarato de tegomil. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia >1 %) en pacientes tratados con fumarato de dimetilo fueron rubefacción (3 %) y acontecimientos gastrointestinales (4 %).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron fumarato de dimetilo durante periodos de hasta 12 años con una exposición total equivalente a 11 318 persona-año. Un total de 1169 pacientes recibieron al menos 5 años de tratamiento con fumarato de dimetilo, y 426 pacientes recibieron al menos 10 años de tratamiento con fumarato de dimetilo. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados con placebo.

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que surgen de los estudios clínicos, los estudios de seguridad posautorización y las notificaciones espontáneas se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ )
- Muy raras ( $< 1/10\,000$ )

- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>             | <b>Reacción adversa</b>                        | <b>Frecuencia</b>      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Gastroenteritis                                | Frecuente              |
|                                                                   | Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) | Frecuencia no conocida |
|                                                                   | Herpes zóster                                  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Linfopenia                                     | Frecuente              |
|                                                                   | Leucopenia                                     | Frecuente              |
|                                                                   | Trombocitopenia                                | Poco frecuente         |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Hipersensibilidad                              | Poco frecuente         |
|                                                                   | Anafilaxia                                     | Frecuencia no conocida |
|                                                                   | Disnea                                         | Frecuencia no conocida |
|                                                                   | Hipoxia                                        | Frecuencia no conocida |
|                                                                   | Hipotensión                                    | Frecuencia no conocida |
|                                                                   | Angioedema                                     | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Sensación de quemazón                          | Frecuente              |
| Trastornos vasculares                                             | Rubefacción                                    | Muy frecuente          |
|                                                                   | Sofocos                                        | Frecuente              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Rinorrea                                       | Frecuencia no conocida |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Diarrea                                        | Muy frecuente          |
|                                                                   | Náuseas                                        | Muy frecuente          |
|                                                                   | Dolor en la parte superior del abdomen         | Muy frecuente          |
|                                                                   | Dolor abdominal                                | Muy frecuente          |
|                                                                   | Vómitos                                        | Frecuente              |
|                                                                   | Dispepsia                                      | Frecuente              |
|                                                                   | Gastritis                                      | Frecuente              |
|                                                                   | Trastornos gastrointestinales                  | Frecuente              |
| Trastornos hepatobiliares                                         | Aumento de aspartato-aminotransferasa          | Frecuente              |
|                                                                   | Aumento de alanina-aminotransferasa            | Frecuente              |
|                                                                   | Daño hepático inducido por el medicamento      | Rara                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito                                        | Frecuente              |
|                                                                   | Exantema                                       | Frecuente              |
|                                                                   | Eritema                                        | Frecuente              |
|                                                                   | Alopecia                                       | Frecuente              |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Proteinuria                                    | Frecuente              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de calor                             | Frecuente              |
| Exploraciones complementarias                                     | Cetonas detectadas en orina                    | Muy frecuente          |
|                                                                   | Albúmina presente en orina                     | Frecuente              |
|                                                                   | Disminución del número de leucocitos           | Frecuente              |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Rubefacción*

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34 % frente al 4 %) y sofocos (7 % frente al 2 %) fue mayor en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picor y sensación de

quemazón). Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con fumarato de dimetilo. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1 % en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

La incidencia de acontecimientos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14 % frente al 10 %], náuseas [12 % frente al 9 %], dolor en la parte superior del abdomen [10 % frente al 6 %], dolor abdominal [9 % frente al 4 %], vómitos [8 % frente al 5 %] y dispepsia [5 % frente al 3 %]) fue mayor en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo que con el placebo, respectivamente. Las reacciones adversas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con fumarato de dimetilo. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos gastrointestinales. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales graves, entre ellas la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo (ver sección 4.2).

#### *Función hepática*

Según los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo en relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa y de aspartato-aminotransferasa  $\geq 3$  veces el LSN, respectivamente, en el 5 % y 2 % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % y 2 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo. Menos del 1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo o con placebo. En los estudios controlados con placebo, no se observó ningún aumento de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina total >2 veces el LSN.

En la experiencia poscomercialización, se han comunicado casos de aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por el medicamento (aumentos de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con aumentos de bilirrubina total >2 veces el LSN) tras la administración de fumarato de dimetilo, que remitieron al suspender el tratamiento.

#### *Linfopenia*

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (>98 %) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con fumarato de dimetilo, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30 % del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un recuento linfocitario  $<0,5 \times 10^9/l$  en <1 % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo. Se observó un recuento linfocitario  $<0,2 \times 10^9/l$  en un paciente tratado con fumarato de dimetilo y en ningún paciente tratado con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo tuvo linfopenia (definida en estos estudios como  $<0,91 \times 10^9/l$ ). Se observó linfopenia leve (recuentos de  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  a  $<0,91 \times 10^9/l$ ) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos

de  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) persistente durante, al menos, seis meses en el 11 % de los pacientes; y linfopenia grave (recuentos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) persistente durante, al menos, seis meses en el 2 % de los pacientes. En el grupo con linfopenia grave, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron  $< 0,5 \times 10^9/l$  con el tratamiento continuado.

Además, en un estudio no controlado, prospectivo, posterior a la comercialización, en la semana 48 del tratamiento con fumarato de dimetilo ( $n = 185$ ), los linfocitos T CD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  a  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) o gravemente ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) en hasta un 37 % o 6 % de pacientes, respectivamente, mientras que la disminución de los linfocitos T CD8+ fue más frecuente en hasta un 59 % de pacientes con recuentos de  $< 0,2 \times 10^9/l$  y un 25 % de pacientes con recuentos de  $< 0,1 \times 10^9/l$ . En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con fumarato de dimetilo con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN (ver sección 5.1).

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*

Con la administración de fumarato de dimetilo se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que recibía fumarato de dimetilo desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente  $< 0,5 \times 10^9/l$  por 3,5 años), con un desenlace mortal. Durante la experiencia poscomercialización, también se produjeron casos de LMP en presencia de linfopenia leve a moderada ( $> 0,5 \times 10^9/l$  a  $< \text{LIN}$ , definido por el rango de referencia del laboratorio local).

En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a  $< 0,1 \times 10^9/l$ , mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de  $< 0,05$  a  $0,5 \times 10^9/l$ ) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $< \text{LIN}$ ). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+.

La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de fumarato de dimetilo; sin embargo, la LMP también se produjo en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes  $> 50$  años.

#### *Infecciones por herpes zóster*

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con fumarato de dimetilo. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el cual 1736 pacientes con EM están siendo tratados con fumarato de dimetilo, aproximadamente un 5 % presentó uno o más episodios de herpes zóster, de los cuales el 42 % fueron leves, el 55 % fueron moderados y el 3 % fueron graves. El tiempo transcurrido desde la primera dosis de fumarato de dimetilo hasta la aparición osciló entre aproximadamente 3 meses y 10 años. Cuatro pacientes presentaron acontecimientos graves, que remitieron en todos los casos. La mayoría de sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos (ALC) en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) o grave ( $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $0,2 \times 10^9/l$ ) (ver sección 4.4).

## *Anomalías de laboratorio*

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo (45 %) en comparación con placebo (10 %). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 25 % frente al 15 %, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento desde el valor basal a los 2 años del 29 % frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Se observó un aumento transitorio en la media del número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

## Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración, se trató a pacientes pediátricos con EMRR (n = 7 de 10 a menos de 13 años de edad y n = 71 de 13 a menos de 18 años de edad) con 120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento. El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta.

Los siguientes acontecimientos adversos se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 10$  %) en la población pediátrica que en la población adulta:

- Se notificó cefalea en un 28 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 36 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.
- Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 31 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor abdominal y los vómitos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con fumarato de dimetilo.
- Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 11 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor orofaríngeo y la tos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con fumarato de dimetilo.
- Se notificó dismenorrea en un 17 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 7 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n = 22), seguido de un estudio

de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n = 20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## 4.9 Sobredosis

En los casos de sobredosis notificados, los síntomas descritos concordaron con el perfil de reacciones adversas conocido del producto. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de fumarato de dimetilo ni hay ningún antídoto conocido. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático según esté clínicamente indicado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX10

#### Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual el fumarato de tegomil ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce por completo. El fumarato de tegomil actúa a través del principal metabolito activo, el fumarato de monometilo. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del fumarato de monometilo parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El fumarato de dimetilo ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

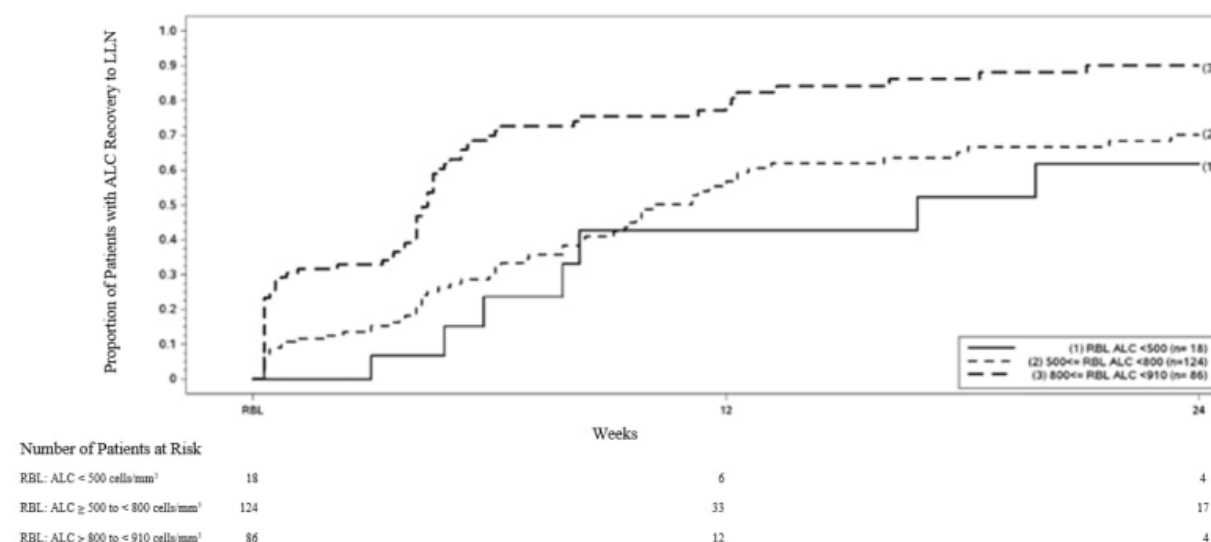
#### Efectos farmacodinámicos

##### *Efectos en el sistema inmunitario*

En los estudios preclínicos y clínicos, fumarato de dimetilo demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El fumarato de dimetilo y el fumarato de monometilo (el metabolito principal del fumarato de dimetilo y el fumarato de tegomil) redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el fumarato de dimetilo afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación a la baja de los perfiles de citocinas proinflamatorias (TH1, TH17) y fomentó la producción antiinflamatoria (TH2). El fumarato de dimetilo demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase 3 en pacientes con EM (DEFINE, CONFIRM y ENDORSE), tras el tratamiento con fumarato de dimetilo, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó. En estos estudios, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con fumarato de dimetilo con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN 910 células/mm<sup>3</sup>) fueron monitorizados hasta la recuperación de los recuentos de linfocitos al LIN.

La Figura 1 muestra la proporción de pacientes que se estima que alcanzan el LIN según el método de Kaplan-Meier sin linfopenia grave prolongada. La línea de base de la recuperación (LBR) se definió como el último recuento absoluto de linfocitos (ALC) durante el tratamiento antes de la interrupción del tratamiento con fumarato de dimetilo. La proporción estimada de pacientes cuyos recuentos de linfocitos se recuperaron hasta el LIN ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) en la semana 12 y 24, que tenían linfopenia leve, moderada o grave en la LBR, se presentan en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 con intervalos de confianza puntuales del 95 %. El error estándar del estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia se calcula mediante la fórmula de Greenwood.

**Figura 1: Método de Kaplan-Meier; proporción de pacientes con recuperación hasta el LIN de  $\geq 910$  células/mm<sup>3</sup> respecto de la línea de base de la recuperación (LBR)**



**Tabla 1: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia leve en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada**

| Número de pacientes con linfopenia leve <sup>a</sup> en riesgo | Valor basal N = 86 | Semana 12 N = 12     | Semana 24 N = 4      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)                    |                    | 0,81<br>(0,71; 0,89) | 0,90<br>(0,81; 0,96) |

<sup>a</sup> Pacientes con ALC <910 y  $\geq 800$  células/mm<sup>3</sup> en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

**Tabla 2: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia moderada en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada**

| Número de pacientes con linfopenia moderada <sup>a</sup> en riesgo | Valor basal N = 124 | Semana 12 N = 33     | Semana 24 N = 17     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)                        |                     | 0,57<br>(0,46; 0,67) | 0,70<br>(0,60; 0,80) |

<sup>a</sup> Pacientes con ALC <800 y  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

**Tabla 3: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia grave en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada**

| Número de pacientes con linfopenia grave <sup>a</sup> en riesgo | Valor basal N = 18 | Semana 12 N = 6      | Semana 24 N = 4      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)                     |                    | 0,43<br>(0,20; 0,75) | 0,62<br>(0,35; 0,88) |

<sup>a</sup> Pacientes con ALC <500 células/mm<sup>3</sup> en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Eficacia clínica y seguridad



El fumarato de tegomil y el fumarato de dimetilo se metabolizan rápidamente por las esterasas antes de llegar a la circulación sistémica al mismo metabolito activo, fumarato de monometilo, tras la administración oral. Se ha demostrado la comparabilidad farmacocinética del fumarato de tegomil con el fumarato de dimetilo mediante el análisis de la exposición al fumarato de monometilo (ver sección 5.2), por lo que se espera que los perfiles de eficacia sean similares. Además, la naturaleza, el patrón y la frecuencia de los acontecimientos adversos notificados en ambos estudios pivotaes de bioequivalencia fueron similares para fumarato de tegomil y fumarato de dimetilo.

#### *Estudios clínicos con fumarato de dimetilo*

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (DEFINE con 1234 pacientes y CONFIRM con 1417 pacientes) con pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los pacientes con formas progresivas de EM no fueron incluidos en estos estudios.

Se demostró la eficacia (ver Tabla 4) y seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una resonancia magnética (RM) cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El estudio CONFIRM contenía un comparador de referencia, acetato de glatiramero, enmascarado para el evaluador (es decir, el médico/investigador del estudio que evaluaba la respuesta al tratamiento del estudio estaba en condiciones de ciego).

En el estudio DEFINE, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años, duración de la enfermedad 7,0 años y puntuación en la escala EDSS de 2,0. Además, un 16 % de los pacientes presentaba una puntuación EDSS >3,5; un 28 % tuvo ≥2 brotes el año anterior y un 42 % había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM, un 36 % de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1,4).

En el estudio CONFIRM, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 37 años, duración de la enfermedad 6,0 años y puntuación en la escala EDSS de 2,5. Además, un 17 % de los pacientes presentaba una puntuación EDSS >3,5; un 32 % tuvo ≥2 brotes el año anterior y un 30 % había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM un 45 % de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 2,4).

En comparación con placebo, los pacientes tratados con fumarato de dimetilo presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en la variable primaria de valoración en el estudio DEFINE, proporción de pacientes con recaídas a los 2 años, y en la variable primaria de valoración en el estudio CONFIRM, tasa anualizada de brotes a los 2 años.

La tasa anualizada de brotes para acetato de glatiramero y placebo fue de 0,286 y 0,401 respectivamente en el estudio CONFIRM, lo que corresponde a una reducción del 29 % (p = 0,013), que concuerda con la información de prescripción aprobada.

**Tabla 4: Variables clínicas y de RM de los estudios DEFINE y CONFIRM**

|                                       | DEFINE  |                                              | CONFIRM |                                              |                        |
|---------------------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|----------------------------------------------|------------------------|
|                                       | Placebo | fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día | Placebo | fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día | Acetato de glatiramero |
| <b>Variables clínicas<sup>a</sup></b> |         |                                              |         |                                              |                        |
| N.º de pacientes                      | 408     | 410                                          | 363     | 359                                          | 350                    |
| Tasa anualizada de brotes             | 0,364   | 0,172***                                     | 0,401   | 0,224***                                     | 0,286*                 |

|                                                                                             |               |                      |                |                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Razón de tasas (IC del 95 %)                                                                |               | 0,47<br>(0,37; 0,61) |                | 0,56<br>(0,42; 0,74) | 0,71<br>(0,55; 0,93) |
| Proporción con recaídas                                                                     | 0,461         | 0,270***             | 0,410          | 0,291**              | 0,321**              |
| Razón de riesgo (IC del 95 %)                                                               |               | 0,51<br>(0,40; 0,66) |                | 0,66<br>(0,51; 0,86) | 0,71<br>(0,55; 0,92) |
| Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas                    | 0,271         | 0,164**              | 0,169          | 0,128#               | 0,156#               |
| Razón de riesgo (IC del 95 %)                                                               |               | 0,62<br>(0,44; 0,87) |                | 0,79<br>(0,52; 1,19) | 0,93<br>(0,63; 1,37) |
| Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas                    | 0,169         | 0,128#               | 0,125          | 0,078#               | 0,108#               |
| Razón de riesgo (IC del 95 %)                                                               |               | 0,77<br>(0,52; 1,14) |                | 0,62<br>(0,37; 1,03) | 0,87<br>(0,55; 1,38) |
| <b>Variables clínicas de RM<sup>b</sup></b>                                                 |               |                      |                |                      |                      |
| N.º de pacientes                                                                            | 165           | 152                  | 144            | 147                  | 161                  |
| Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años | 16,5<br>(7,0) | 3,2<br>(1,0)***      | 19,9<br>(11,0) | 5,7<br>(2,0)***      | 9,6<br>(3,0)***      |
| Razón media de lesiones (IC del 95 %)                                                       |               | 0,15<br>(0,10; 0,23) |                | 0,29<br>(0,21; 0,41) | 0,46<br>(0,33; 0,63) |
| Número medio (mediana) de lesiones con Gd a los 2 años                                      | 1,8<br>(0)    | 0,1<br>(0)***        | 2,0<br>(0,0)   | 0,5<br>(0,0)***      | 0,7<br>(0,0)**       |
| Razón de probabilidades (IC del 95 %)                                                       |               | 0,10<br>(0,05; 0,22) |                | 0,26<br>(0,15; 0,46) | 0,39<br>(0,24; 0,65) |
| Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años           | 5,7<br>(2,0)  | 2,0<br>(1,0)***      | 8,1<br>(4,0)   | 3,8<br>(1,0)***      | 4,5 (2,0)**          |
| Razón media de lesiones (IC del 95 %)                                                       |               | 0,28<br>(0,20; 0,39) |                | 0,43<br>(0,30; 0,61) | 0,59<br>(0,42; 0,82) |

<sup>a</sup>Todos los análisis de las variables clínicas fueron por intención de tratar; <sup>b</sup>los análisis de RM utilizaron la cohorte de RM

\* valor p <0,05; \*\* valor p <0,01; \*\*\* valor p <0,0001; # no estadísticamente significativo

En un estudio de extensión abierto no controlado de 8 años de duración (ENDORSE) se incluyeron 1736 pacientes con EMRR aptos para participar procedentes de los estudios pivotaes (DEFINE y CONFIRM). El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo de fumarato de dimetilo en pacientes con EMRR. De los 1736 pacientes, aproximadamente la mitad (909, 52 %) fue tratada durante 6 años o más. 501 pacientes fueron tratados de forma continua con fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día en los 3 estudios y 249 pacientes, tratados previamente con placebo en los estudios DEFINE y CONFIRM, recibieron el tratamiento con 240 mg dos veces al día en el estudio ENDORSE. Los pacientes que recibieron el tratamiento dos veces al día de forma continua fueron tratados durante un máximo de 12 años.

Durante el estudio ENDORSE, más de la mitad de los pacientes tratados con 240 mg de fumarato de dimetilo dos veces al día no presentaron recaídas. Para los pacientes tratados de forma continua dos veces al día en los 3 estudios, la tasa anualizada de brotes ajustada fue de 0,187 (IC del 95 %: 0,156; 0,224) en los estudios DEFINE y CONFIRM, y de 0,141 (IC del 95 %: 0,119; 0,167) en el estudio ENDORSE. Para los pacientes tratados previamente con placebo, la tasa anualizada de brotes ajustada disminuyó de 0,330 (IC del 95 %: 0,266; 0,408) en los estudios DEFINE y CONFIRM a 0,149 (IC del 95 %: 0,116; 0,190) en el estudio ENDORSE.

En el estudio ENDORSE, la mayoría de los pacientes (>75 %) no presentó una progresión de la discapacidad confirmada (medida como progresión de la discapacidad sostenida a los 6 meses). Los

resultados agrupados de los tres estudios demostraron que los pacientes tratados con fumarato de dimetilo tuvieron tasas constantes y bajas de progresión de la discapacidad confirmada con un ligero aumento de las puntuaciones medias de la EDSS en todo el estudio ENDORSE. Las evaluaciones de RM (hasta el año 6, incluyendo 752 pacientes que habían sido incluidos previamente en la cohorte de RM de los estudios DEFINE y CONFIRM) mostraron que la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90 %) no tenía lesiones captantes de gadolinio (Gd+). A lo largo de los 6 años, el número medio anual ajustado de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 y nuevas en T1 permaneció bajo.

#### *Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad:*

En los estudios DEFINE y CONFIRM, se observó un efecto de tratamiento consistente en los brotes en un subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, aunque no se ha establecido claramente el efecto en la progresión de la discapacidad, confirmada a los 3 meses. Debido al diseño de los estudios, la elevada actividad de la enfermedad se definió como sigue:

- pacientes con 2 o más brotes en un año y con una o más lesiones cerebrales captantes de gadolinio (Gd+) en la RM (n = 42 en DEFINE; n = 51 en CONFIRM); o
- pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de tratamiento (al menos un año de tratamiento) con interferón beta, que han tenido al menos 1 brote en el año anterior mientras estaban en tratamiento, y que presentan al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gd, o pacientes que el año anterior hayan presentado una tasa de brotes igual o mayor en comparación con los 2 años previos (n = 177 en DEFINE; n = 141 en CONFIRM).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de fumarato de tegomil en pacientes pediátricos. Sin embargo, como se demostró la bioequivalencia de fumarato de dimetilo y fumarato de dimetilo en adultos, se anticipa, en base a estos resultados, que las dosis equimolares de fumarato de dimetilo darán como resultado niveles de exposición a fumarato de monometilo similares en sujetos adolescentes con EMRR de 13 a 17 años de edad a los observados en esta población con fumarato de dimetilo.

La seguridad y la eficacia de fumarato de dimetilo en EMRR pediátrica se evaluaron en un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y con control activo (interferón beta-1a) en pacientes con EMRR de 10 a menores de 18 años. Ciento cincuenta pacientes fueron aleatorizados a fumarato de dimetilo (240 mg dos veces al día por vía oral) o a interferón beta-1a (30 µg una vez por semana por vía intramuscular) durante 96 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes sin lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. La variable secundaria principal fue el número de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. Se presentan estadísticos descriptivos, ya que no se planeó previamente ninguna hipótesis confirmatoria para la variable primaria.

El porcentaje de pacientes en la población ITT (intención de tratar) sin lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM en la semana 96 en relación con el valor inicial fue del 12,8 % en el grupo de fumarato de dimetilo frente al 2,8 % en el grupo de interferón beta-1a. La media del número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en la semana 96 en relación con el valor inicial, ajustado por el número inicial de lesiones en T2 y la edad (población ITT excluidos los pacientes sin mediciones de RM), fue de 12,4 en el grupo de fumarato de dimetilo y de 32,6 en el grupo de interferón beta-1a.

La probabilidad de recaída clínica fue del 34 % en el grupo de fumarato de dimetilo y del 48 % en el grupo de interferón beta-1a al final del periodo del estudio abierto de 96 semanas.

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 13 a menos de 18 años) que recibieron fumarato de dimetilo fue cualitativamente consistente con el observado previamente en los pacientes adultos (ver sección 4.8).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Estudios clínicos con fumarato de tegomil

El programa de desarrollo clínico con cápsulas duras de fumarato de tegomil comprende cuatro estudios farmacocinéticos en sujetos adultos sanos.

El estudio inicial permitió la caracterización de un intervalo de dosis seguro de fumarato de tegomil, la descripción del metabolismo en humanos y la selección de una formulación farmacéutica final para los estudios pivotaes de bioequivalencia posteriores.

Los tres estudios pivotaes de bioequivalencia se llevaron a cabo en distintos tipos de condiciones alimentarias. Los tres estudios tuvieron un diseño similar y se llevaron a cabo en poblaciones de estudio similares de sujetos de sexo masculino y femenino sanos.

Fumarato de tegomil administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su principal metabolito activo, el fumarato de monometilo, y en los metabolitos inactivos. El fumarato de tegomil no es cuantificable en el plasma tras la administración oral. Por lo tanto, todas las evaluaciones de bioequivalencia con fumarato de tegomil se realizaron con concentraciones plasmáticas de fumarato de monometilo.

En la evaluación farmacocinética se ha evaluado la exposición a fumarato de monometilo después de la administración oral de 348 mg de fumarato de tegomil y 240 mg de fumarato de dimetilo. Se realizaron estudios de bioequivalencia con fumarato de tegomil en condiciones de ayuno, en condiciones de bajo contenido en grasas y calorías (equivalentes a tomar una comida ligera o un tentempié) y en condiciones de alto contenido en grasas y calorías. Se espera que fumarato de tegomil proporcione un perfil de seguridad y eficacia general similar al de fumarato de dimetilo.

### Absorción

Como fumarato de tegomil en cápsulas duras gastroresistentes contiene microcomprimidos, que están protegidos por un recubrimiento entérico, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). La mediana del  $T_{\max}$  de fumarato de monometilo tras la administración de las cápsulas duras de fumarato de tegomil es de 2,0 horas (intervalo de 0,75 a 5,0 horas), cuando fumarato de tegomil se administra en ayunas, y de 4,67 horas (intervalo de 0,67 a 9,0 horas), cuando fumarato de tegomil se administra con alimentos. Tras la administración de una dosis única de 348 mg en ayunas o con alimentos, la concentración máxima media de fumarato de monometilo ( $C_{\max}$ ) fue de 2846,12 ng/ml y 1443,49 ng/ml, respectivamente. El grado total de exposición a fumarato de monometilo (es decir,  $AUC_{0-\infty}$ ) en ayunas o con alimentos fue de 3693,05 ng/ml\*h y 3086,56 ng/ml\*h en sujetos sanos. En general, la  $C_{\max}$  y el AUC de fumarato de monometilo aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (dosis únicas de 174,2 mg a 348,4 mg de fumarato de tegomil).

El fumarato de tegomil debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad con respecto a los acontecimientos adversos de rubefacción o gastrointestinales (ver sección 4.2).

### Distribución

El volumen de distribución aparente de fumarato de monometilo tras la administración oral de 240 mg de fumarato de dimetilo oscila entre 60 l y 90 l. La unión del fumarato de monometilo a la proteína plasmática humana fue inferior al 25 % y no dependió de la concentración.

### Biotransformación

En humanos, el fumarato de tegomil se metaboliza ampliamente por las esterasas, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. El metabolismo del fumarato de tegomil por las esterasas produce fumarato de monometilo, el metabolito

activo, y tetraetilenglicol como principal metabolito inactivo. La exposición media a tetraetilenglicol (TTEG; medida por el  $AUC_{0-t}$ ) excede modestamente la exposición media a fumarato de monometilo en aproximadamente un 22 %. En humanos, el éster monometil-fumaril-tetraetilenglicólico del ácido fumárico (FA-TTEG-MMF) y el fumaril tetraetilenglicol (FA-TTEG) se han identificado como metabolitos menores transitorios en plasma en el intervalo de ng/ml. Los datos *in vitro* con fracciones S9 de hígado humano sugieren un metabolismo rápido a ácido fumárico, tetraetilenglicol y fumarato de monometilo, respectivamente.

Se produce un metabolismo adicional del fumarato de monometilo se produce mediante esterasas y, posteriormente, mediante el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). El ácido fumárico y cítrico, y la glucosa son los metabolitos resultantes del fumarato de monometilo en el plasma.

### Eliminación

El fumarato de monometilo se elimina principalmente en forma de dióxido de carbono en el aire espirado y solo se recuperan trazas en la orina. La semivida terminal del fumarato de monometilo es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de fumarato de monometilo circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas.

Con dosis múltiples de fumarato de tegomil en el régimen terapéutico no se espera acumulación del fármaco original o del fumarato de monometilo.

El tetraetilenglicol (TTEG) se elimina del plasma con una semivida terminal media  $\pm$  DE de  $1,18 \pm 0,12$  horas. El tetraetilenglicol se elimina principalmente en la orina.

### Linealidad

La exposición a fumarato de monometilo aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis con dosis únicas de fumarato de tegomil en el intervalo de dosis estudiado de 174,2 mg a 348,4 mg, correspondiente a un intervalo de dosis de fumarato de dimetilo de 120 mg a 240 mg.

La linealidad de la dosis con formulaciones orales de fumarato de dimetilo demostró que la exposición asociada al fumarato de dimetilo aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 49 mg a 980 mg.

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

En base a los resultados del análisis de varianza (ANOVA), el peso corporal es la covariable principal de exposición al fumarato de monometilo (por  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) en los sujetos con EMRR, pero no afectó a las variables de seguridad y eficacia evaluadas en los estudios clínicos.

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del fumarato de monometilo. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

### Población pediátrica

No se ha estudiado el perfil farmacocinético del fumarato de monometilo después de la administración de fumarato de tegomil. El perfil farmacocinético de 240 mg de fumarato de dimetilo dos veces al día se evaluó en un pequeño estudio no controlado y abierto realizado en pacientes con EMRR de 13 a 17 años ( $n = 21$ ). La farmacocinética de fumarato de dimetilo en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos ( $C_{m\acute{a}x}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12h}$ :  $3,62 \pm 1,16$  h.mg/l, que equivale a una AUC diaria general de 7,24 h.mg/l).

Como se demostró la bioequivalencia de fumarato de dimetilo y fumarato de dimetilo en adultos, se anticipa, en base a estos resultados, que las dosis equimolares de fumarato de dimetilo darán como

resultado niveles de exposición a fumarato de monometilo similares en sujetos adolescentes con EMRR de 13 a 17 años de edad a los observados en esta población con fumarato de dimetilo.

#### *Insuficiencia renal*

No se realizó una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

Dado que el fumarato de tegomil y el fumarato de monometilo se metabolizan por las esterasas, sin intervención del sistema CYP450, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Mutagénesis

No se han realizado estudios de genotoxicidad con fumarato de tegomil.

El fumarato de dimetilo y el fumarato de monometilo dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El fumarato de dimetilo dio negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas.

El metabolito humano FA-TTEG-MMF fue negativo en un ensayo AMES y en un ensayo *in vivo* combinado de micronúcleos y cometa en la rata.

Los datos publicados sobre el metabolito humano TTEG se consideraron negativos en una variedad de estudios citogenéticos y de mutagenicidad *in vitro*. Además, dos ensayos de micronúcleos en ratones (i.p.) y ratas (v.o.), respectivamente, mostraron resultados negativos hasta 5 g/kg.

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con fumarato de tegomil.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del fumarato de dimetilo de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró fumarato de dimetilo por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas.

En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal y adenoma testicular de células de Leydig aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 2 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

La incidencia de papiloma y carcinoma epidermoides en el estómago no glandular (anteestómago) aumentó con una exposición equivalente a la dosis recomendada en humanos en ratones y con una exposición inferior a la dosis recomendada en humanos en ratas (basada en el AUC). El anteestómago de los roedores no tiene un equivalente en los seres humanos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con TTEG. Una revisión de la literatura publicada sobre etilenglicoles de bajo peso molecular concluyó que el riesgo de carcinogenicidad de TTEG es bajo, dada la ausencia de neoplasias y formación de tumores en estudios a largo plazo en roedores con etilenglicol y dietilenglicol, respectivamente.

#### Toxicología

En un estudio toxicológico comparativo de 90 días en ratas con fumarato de tegomil y fumarato de dimetilo, se observaron cambios en el estómago (engrosamiento focal/multifocal; hiperplasia epitelial no glandular), riñones (basofilia tubular/vacuolación) y páncreas (apoptosis de células acinares) en los animales tratados con fumarato de tegomil y fumarato de dimetilo, con una incidencia y gravedad similares. Todos los hallazgos relacionados con el fumarato de tegomil fueron reversibles al final de un periodo de recuperación de 28 días, excepto la apoptosis de células acinares de gravedad mínima en el páncreas de las hembras de los grupos de fumarato de tegomil y fumarato de dimetilo. La incidencia de apoptosis de células acinares en el páncreas al final de la recuperación fue menor en los animales tratados con fumarato de tegomil.

Un estudio de toxicología intravenosa de 28 días con los metabolitos humanos FA-TTEG-MMF y FA-TTEG no mostró ningún efecto adverso con una exposición correspondiente a 8 a 9,7 veces la  $C_{\text{máx}}$  en la DMRH de fumarato de tegomil.

Se realizaron estudios con fumarato de dimetilo en roedores, conejos y monos con una suspensión de fumarato de dimetilo (fumarato de dimetilo en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8 %) administrada por sonda nasogástrica. El estudio de toxicidad crónica en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de fumarato de dimetilo.

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de fumarato de dimetilo en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). En perros que recibieron dosis orales diarias de fumarato de dimetilo durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el AUC. En monos que recibieron dosis orales diarias de fumarato de dimetilo durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en el AUC. Se observó fibrosis intersticial y atrofia cortical a dosis 6 veces la dosis recomendada basada en el AUC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 3 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los hallazgos en el antestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3 meses o más de duración. El antestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con fumarato de tegomil.

La administración oral de fumarato de dimetilo a ratas macho a dosis de 75, 250 y 375 mg/kg/día antes y durante el apareamiento no produjo ningún efecto en la fertilidad de los machos ni siquiera con la dosis más alta analizada (al menos 2 veces la dosis recomendada en base al AUC). La administración oral de fumarato de dimetilo a ratas hembra a dosis de

25, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, indujo una reducción en el número de fases estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diestro prolongado con la dosis más alta analizada (11 veces la dosis recomendada en base al AUC).

Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que el fumarato de dimetilo atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternas de 0,48 a 0,64 y 0,1 respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de fumarato de dimetilo en ratas o conejos. La administración de fumarato de dimetilo a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con

dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos).

La administración oral de fumarato de dimetilo con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embriofetal y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al AUC.

La administración oral de fumarato de dimetilo con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías de la generación F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías F1. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

#### Toxicidad en animales jóvenes

No se han realizado estudios de toxicidad en animales jóvenes con fumarato de tegomil.

Dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes con administración oral diaria de fumarato de dimetilo desde el día posnatal (DPN) 28 hasta el DPN 90 a 93 (equivalente a aproximadamente la edad de 3 años o más en humanos) revelaron toxicidades de órganos diana similares en el riñón y el pre-estómago, tal como se observó en animales adultos. En el primer estudio, fumarato de dimetilo no afectó al desarrollo, al comportamiento neurológico ni a la fertilidad de los machos o las hembras hasta la dosis más alta de 140 mg/kg/día (aproximadamente 4,6 veces la dosis recomendada en humanos, según datos limitados del AUC en pacientes pediátricos). Asimismo, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores y accesorios de los machos hasta la dosis más alta de fumarato de dimetilo de 375 mg/kg/día en el segundo estudio en ratas macho jóvenes (unas 15 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada). Sin embargo, se observó una disminución del contenido y de la densidad mineral ósea en el fémur y en las vértebras lumbares en ratas macho jóvenes. También se observaron cambios en la densitometría ósea en ratas jóvenes tras la administración oral de fumarato de diroximel, otro éster fumárico que se metaboliza para formar el mismo metabolito activo, fumarato de monometilo, *in vivo*. El NOAEL para los cambios en la densitometría en ratas jóvenes es aproximadamente 1,5 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada. Es posible que los efectos óseos estén relacionados con un menor peso corporal, pero no puede descartarse la implicación de un efecto directo. Los hallazgos óseos son de relevancia limitada para los pacientes adultos. Se desconoce la relevancia para los pacientes pediátricos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula (microcomprimidos con recubrimiento entérico)

Celulosa microcristalina (E460i)

Croscarmelosa sódica (E466)

Talco

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E470b)

Hipromelosa (E464)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Dióxido de titanio (E171)

Citrato de trietilo (E1505)

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30 %



Poli (alcohol vinílico) (E1203)  
Macrogol  
Óxido de hierro amarillo (E172)

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina (E428)  
Dióxido de titanio (E171)  
Azul brillante FCF (E133)

#### Impresión de la cápsula (tinta blanca)

Goma laca  
Hidróxido de potasio  
Dióxido de titanio (E171)  
Propilenglicol (E1520)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Frascos de HDPE

30 meses.

#### Blísteres de oPA/Aluminio/PVC-Aluminio

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

#### Frascos de HDPE

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### Blísteres de oPA/Aluminio/PVC-Aluminio

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Frascos de HDPE

Frascos con tapones de polipropileno a prueba de niños y desecante (un desecante para 174 mg y dos desecantes para 348 mg).

Cápsulas gastrorresistentes de 174 mg: frasco de 14 cápsulas duras gastrorresistentes  
Cápsulas gastrorresistentes de 348 mg: frascos de 56 o 168 (3x56) cápsulas duras gastrorresistentes

No ingerir el desecante.

#### Blíster de oPA/Aluminio/PVC-Aluminio

Cápsulas gastrorresistentes de 174 mg: envases de 14 cápsulas duras gastrorresistentes  
Cápsulas gastrorresistentes de 348 mg: envases de 56 cápsulas duras gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España  
Teléfono: +34 93 475 96 00  
Correo electrónico: medinfo@neuraxpharm.com

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/001  
EU/1/25/1947/002  
EU/1/25/1947/003  
EU/1/25/1947/004  
EU/1/25/1947/005

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Delorbis Pharmaceuticals LTD  
17 Athinon street, Ergates Industrial Area  
2643 Ergates Lefkosia  
Chipre

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L  
Avinguda de Barcelona 69,  
08970 Sant Joan Despí Barcelona  
España

Pharmadox Healthcare Ltd  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000, Malta

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida. (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA / FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
fumarato de tegomil

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 174,2 mg de fumarato de tegomil.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura gastrorresistente  
14 cápsulas duras gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No ingerir el desecante. El desecante debe permanecer en el frasco hasta que se hayan administrado todas las cápsulas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

RIULVY 174 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO</b><br><b>ETIQUETA - FRASCO</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
fumarato de tegomil

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b> |
|----------------------------------|

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 174,2 mg de fumarato de tegomil.

|                                |
|--------------------------------|
| <b>3. LISTA DE EXCIPIENTES</b> |
|--------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE</b> |
|-----------------------------------------------------|

Cápsula dura gastrorresistente  
14 cápsulas duras gastrorresistentes

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b> |
|--------------------------------------------|

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------|

No ingerir el desecante. El desecante debe permanecer en el frasco hasta que se hayan administrado todas las cápsulas.

|                              |
|------------------------------|
| <b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR - BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes

fumarato de tegomil

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 174,2 mg de fumarato de tegomil.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura gastrorresistente

14 cápsulas duras gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------|

EU/1/25/1947/001

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NÚMERO DE LOTE</b> |
|---------------------------|

Lote

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b> |
|---------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b> |
|-----------------------------------|

RIULVY 174 mg

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA / FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes

fumarato de tegomil

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 348,4 mg de fumarato de tegomil.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura gastrorresistente

56 cápsulas duras gastrorresistentes

168 cápsulas duras gastrorresistentes (3 x 56)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No ingerir el desecante. El desecante debe permanecer en el frasco hasta que se hayan administrado todas las cápsulas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/004  
EU/1/25/1947/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

RIULVY 348 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO</b><br><b>ETIQUETA - FRASCO</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes  
fumarato de tegomil

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b> |
|----------------------------------|

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 348,4 mg de fumarato de tegomil.

|                                |
|--------------------------------|
| <b>3. LISTA DE EXCIPIENTES</b> |
|--------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE</b> |
|-----------------------------------------------------|

Cápsula dura gastrorresistente  
56 cápsulas duras gastrorresistentes

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b> |
|--------------------------------------------|

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------|

No ingerir el desecante. El desecante debe permanecer en el frasco hasta que se hayan administrado todas las cápsulas.

|                              |
|------------------------------|
| <b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/004  
EU/1/25/1947/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR - BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes

fumarato de tegomil

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 348,4 mg de fumarato de tegomil.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura gastrorresistente  
56 cápsulas duras gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1947/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

RIULVY 348 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLÍSTER</b> |
|----------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastroresistentes  
fumarato de tegomil

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lote

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLÍSTER</b> |
|----------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastroresistentes  
fumarato de tegomil

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

CAD

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lote

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

**RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes**

**RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes**

fumarato de tegomil

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es RIULVY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RIULVY
3. Cómo tomar RIULVY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RIULVY
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es RIULVY y para qué se utiliza

##### Qué es RIULVY

RIULVY es un medicamento que contiene **fumarato de tegomil** como principio activo.

##### Para qué se utiliza RIULVY

RIULVY se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente en pacientes de 13 años de edad y mayores.

La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotes) de síntomas de afectación neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro pero suelen incluir: dificultades para andar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales (p. ej., visión borrosa o doble). Estos síntomas pueden desaparecer por completo cuando el brote llega a su fin, pero algunos problemas pueden permanecer.

##### Cómo funciona RIULVY

RIULVY parece que actúa impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar el futuro deterioro de su EM.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RIULVY

##### No tome RIULVY

- **Si es alérgico al fumarato de tegomil, a sustancias relacionadas (denominadas fumaratos o ésteres del ácido fumárico)** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si se sospecha que sufre una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o si la LMP se ha confirmado.

### Advertencias y precauciones

RIULVY puede afectar al **número de glóbulos blancos**, los **riñones** y el **hígado**. Antes de comenzar RIULVY, su médico le hará un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. Su médico le hará analíticas periódicamente durante el tratamiento. Si presenta una disminución del número de glóbulos blancos durante el tratamiento, el médico puede considerar pruebas adicionales o interrumpir su tratamiento.

Si piensa que su EM está empeorando (p. ej., debilidad o cambios visuales) o nota la aparición de algún síntoma nuevo, hable directamente con su médico, ya que podrían ser síntomas de una infección rara del cerebro llamada LMP. La LMP es una enfermedad grave que puede causar la muerte o producir una discapacidad grave.

**Consulte a su médico** antes de empezar a tomar RIULVY si tiene:

- enfermedad **renal** grave
- enfermedad **hepática** grave
- una enfermedad del **estómago** o del **intestino**
- una **infección** grave (por ejemplo, neumonía)

Puede producirse herpes zóster (culebrilla) durante el tratamiento con RIULVY. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. **Debe informar inmediatamente a su médico** si sospecha que tiene alguno de los síntomas de la culebrilla.

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave llamado síndrome de Fanconi con un medicamento que contiene fumarato de dimetilo en combinación con otros ésteres del ácido fumárico, y que se utiliza para tratar la psoriasis (una enfermedad de la piel). Si nota que está orinando más, tiene más sed y bebe más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, se rompe un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, informe a su médico lo antes posible para que esto pueda ser investigado más a fondo.

### Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 13 años porque no hay datos disponibles en este grupo de edad.

### Otros medicamentos y RIULVY

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, en concreto:

- medicamentos que contienen **ésteres de ácido fumárico** (fumaratos) utilizados para tratar la psoriasis;
- **medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo**, incluida la **quimioterapia**, los **inmunosupresores** u otros **medicamentos utilizados para tratar la EM**;
- **medicamentos que afectan a los riñones, incluidos** algunos **antibióticos** (utilizados para tratar las infecciones), **«diuréticos» (comprimidos que aumentan la eliminación de orina)**, **ciertos tipos de analgésicos** (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen **litio**;
- el uso de RIULVY y la administración de determinados tipos de vacunas (*vacunas atenuadas*) podría causarle una infección y, por lo tanto, se debe evitar. Su médico le indicará si le deben administrar otros tipos de vacunas (*vacunas inactivadas*).

### Toma de RIULVY con alcohol

Después de tomar RIULVY se debe evitar durante la primera hora el consumo de más de una pequeña cantidad (más de 50 ml) de bebidas alcohólicas fuertes (con un volumen de alcohol de más del 30 %, como los licores) porque el alcohol puede interaccionar con este medicamento. Puede producir una inflamación del estómago (*gastritis*), especialmente en personas con tendencia a padecer esta afección.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

La información sobre los efectos de este medicamento en el feto si se utiliza durante el embarazo es limitada. No utilice RIULVY durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico y que este medicamento sea claramente necesario en su caso.

### Lactancia

Se desconoce si el principio activo de RIULVY pasa a la leche materna. Su médico le informará si debe dejar de amamantar, o si debe dejar de tomar RIULVY. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se espera que RIULVY afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **RIULVY contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## 3. Cómo tomar RIULVY

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

### **Dosis de inicio:**

La dosis inicial recomendada es de 174 mg dos veces al día.

Tome esta dosis de inicio durante los primeros 7 días, después tome la dosis habitual.

### **Dosis habitual:**

La dosis de mantenimiento recomendada es de 348 mg dos veces al día.

RIULVY se toma por vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras, con algo de agua. No parta, triture, disuelva ni chupe o mastique las cápsulas porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.

Tome RIULVY con alimentos – ayuda a reducir algunos de los efectos adversos muy frecuentes (incluidos en la sección 4).

### **Si toma más RIULVY del que debe**

Si toma demasiadas cápsulas, **informe a su médico inmediatamente**. Puede que experimente efectos adversos similares a los descritos a continuación en la sección 4.

### **Si olvidó tomar RIULVY**

**No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Puede tomar la dosis olvidada si transcurren al menos 4 horas entre las dosis. De lo contrario, espere hasta la hora de la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



## **Efectos adversos graves**

### **LMP y disminución del recuento de linfocitos**

La frecuencia de la LMP no se puede estimar a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

RIULVY podría disminuir su recuento de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre). Un recuento de glóbulos blancos bajo puede aumentar el riesgo de infección, incluida la infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede causar la muerte o producir una discapacidad grave. La LMP se ha producido después de 1 a 5 años de tratamiento, por lo que su médico debe seguir controlando sus leucocitos durante todo el tratamiento y usted debe permanecer atento a cualquier posible síntoma de LMP, tal y como se describe a continuación. El riesgo de LMP podría ser mayor si previamente ha tomado algún medicamento que haya empeorado el funcionamiento de su sistema inmunitario.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión o cambios de personalidad, o dificultad para hablar y comunicarse que podrían persistir por más de varios días.

Por consiguiente, es muy importante que hable con su médico tan pronto como sea posible si cree que su EM está empeorando o si observa cualquier síntoma nuevo mientras está en tratamiento. Además, informe a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento. Es posible que surjan síntomas de los cuales no se percate por su cuenta.

→ **Llame al médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas**

### **Reacciones alérgicas graves**

La frecuencia de las reacciones alérgicas graves no se puede estimar a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

El enrojecimiento de la cara o el cuerpo (*rubefacción*) es un efecto secundario muy frecuente. Sin embargo, si el enrojecimiento está acompañado de un sarpullido rojo o urticaria y presenta alguno de estos síntomas:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua (*angioedema*)
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento (*disnea, hipoxia*)
- mareos o pérdida del conocimiento (*hipotensión*)

esto podría entonces constituir una reacción alérgica grave (*anafilaxia*).

→ **Deje de tomar RIULVY y llame al médico inmediatamente**

## **Otros efectos adversos**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- enrojecimiento de la cara o del cuerpo, sensación de calor, calor, sensación de ardor o picor (*rubefacción*)
- heces sueltas (*diarrea*)
- náuseas o vómitos
- dolor o retortijones de estómago

→ **Tomar el medicamento con alimentos** puede ayudar a reducir los efectos adversos anteriores

Mientras se está en tratamiento con RIULVY es frecuente que los análisis de orina presenten cetonas, unas sustancias que se producen naturalmente en el organismo.

**Consulte a su médico** sobre cómo tratar estos efectos adversos. Su médico podrá reducirle la dosis. No se reduzca la dosis a no ser que su médico se lo indique.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- inflamación de la mucosa intestinal (*gastroenteritis*)
- vómitos
- indigestión (*dispepsia*)
- inflamación de la mucosa del estómago (*gastritis*)
- trastornos gastrointestinales
- sensación de quemazón
- sofocos, sensación de calor
- picor de piel (*prurito*)
- exantema
- manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picor en la piel (*eritema*)
- pérdida del pelo (*alopecia*)

Efectos adversos que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina

- niveles bajos de glóbulos blancos (*linfopenia, leucopenia*) en sangre. Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones. Si tiene una infección grave (como una neumonía) comuníquese a su médico inmediatamente
- proteínas (*albúmina*) en orina
- aumento de las enzimas hepáticas (*ALT, AST*) en sangre

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- reacciones alérgicas (*hipersensibilidad*)
- reducción de las plaquetas sanguíneas

**Raros** (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)

- inflamación del hígado y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (*ALT o AST simultáneamente con bilirrubina*)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- herpes zóster (culebrilla) con síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o de la cara, y otros síntomas, como fiebre y debilidad en las primeras etapas de la infección, seguido de entumecimiento, picazón o manchas rojas con dolor intenso
- secreción nasal (*rinorrea*)

**Niños (13 años de edad y mayores) y adolescentes**

Los efectos adversos descritos anteriormente también se aplican a niños y adolescentes.

Algunos efectos adversos se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos, p. ej., dolor de cabeza, dolor de estómago o retortijones, vómitos, dolor de garganta, tos y menstruaciones dolorosas.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de RIULVY

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco o blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Para frascos de HDPE: No ingiera el desecante. El desecante o los desecantes debe(n) permanecer en el frasco hasta que se hayan administrado todas las cápsulas.

Para frascos de HDPE: No requiere condiciones especiales de conservación

Para blísteres Alu-Alu: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de RIULVY

- **El principio activo es** fumarato de tegomil.  
RIULVY 174 mg: cada cápsula dura gastrorresistente contiene 174,2 mg de fumarato de tegomil.  
RIULVY 348 mg: cada cápsula dura gastrorresistente contiene 348,4 mg de fumarato de tegomil.
- **Los demás componentes** son celulosa microcristalina (E461i), croscarmelosa sódica (E466) (esencialmente exento de sodio, ver sección 2), talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E470c), talco, hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), citrato de trietilo (E1505), copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo. (1:1), poli(alcohol vinílico) (E1203), macrogol, gelatina (E428), dióxido de titanio (E171), azul brillante FCF (E133), óxido de hierro amarillo (E172), goma laca, hidróxido de potasio, propilenglicol (E1520).

### Aspecto del producto y contenido del envase

#### Fracos de HDPE

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes son de color blanco opaco y azul claro opaco, con la impresión «174» y se presentan en envases que contienen 14 cápsulas duras gastrorresistentes con un desecante por frasco.

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes son de color azul claro opaco, con la impresión «348» y se presentan en envases que contienen 56 o 168 cápsulas duras gastrorresistentes con dos desecantes por frasco.

No ingerir el desecante.

#### Blísteres de oPA/Aluminio/PVC-Aluminio

RIULVY 174 mg cápsulas duras gastrorresistentes son de color blanco opaco y azul claro opaco, con la impresión «174» y se presentan en envases que contienen 14 cápsulas duras gastrorresistentes.

RIULVY 348 mg cápsulas duras gastrorresistentes son de color azul claro opaco, con la impresión «348» y se presentan en envases que contienen 56 cápsulas duras gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España  
Teléfono: +34 93 475 96 00  
Correo electrónico:  
[medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

**Responsable de la fabricación**

Delorbis Pharmaceuticals LTD  
17 Athinon street, Ergates Industrial Area  
2643 Ergates Lefkosia  
Chipre

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
España  
Teléfono: +34 93 475 96 00  
Correo electrónico:  
[medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

Pharmadox Healthcare Ltd  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000, Malta

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien Neuraxpharm**

Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

**България**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Тел.: +34 93 475 96 00

**Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
Tel:+420 739 232 258

**Danmark**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Deutschland**

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Eesti****Lietuva**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel:+34 93 475 96 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Neuraxpharm France  
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

**Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.  
Tel.: +36 (30) 542 2071

**Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel:+34 93 475 96 00

**Nederland**

Neuraxpharm Netherlands B.V  
Tel: +31 70 208 5211

**Norge**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Tel: +34 93 475 96 00

**France**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.63.42.90

**Hrvatska**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
T +34 93 602 24 21

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Ísland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Sími: +46 (0)8 30 91 41  
(Svíþjóð)

**Italia**

Neuraxpharm Italy S.p.A.  
Tel: +39 0736 980619

**Κύπρος**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Latvija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

**Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

**Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

**Portugal**

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: +351 910 259 536

**România**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenija**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
T +34 93 475 96 00

**Slovenská republika**

Neuraxpharm Slovakia a.s.  
Tel: +421 255 425 562

**Suomi/Finland**

Neuraxpharm Sweden AB  
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 30 91 41

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.