

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada pluma precargada unidosis contiene 80 mg de olezarsén (como olezarsén sódico) en 0,8 ml de solución. Cada ml contiene 100 mg de olezarsén (como olezarsén sódico). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA Solución inyectable (inyectable). Solución transparente, de incolora a amarilla, con un pH aproximado de 7,4 y una osmolaridad de aproximadamente 290 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas Tryngolza está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente.

4.2 Posología y forma de administración Posología La dosis recomendada de olezarsén es de 80 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes. *Dosis olvidada* Si se olvida una dosis, se debe administrar Tryngolza lo antes posible. Se debe reanudar la administración a intervalos mensuales a partir de la fecha de la última dosis administrada.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada No se requiere ajustar la dosis en pacientes ≥65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥30 a <90 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2). Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal y únicamente se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Insuficiencia hepática No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad [LSN] con aspartato aminotransferasa [AST] > LSN, o bilirrubina total >1-1,5 × LSN con cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y únicamente se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración Este medicamento es únicamente para administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intramuscular. Cada pluma precargada es para un solo uso únicamente. Los pacientes y/o cuidadores deben recibir formación sobre la administración de este medicamento de acuerdo con las instrucciones de uso completas que se proporcionan al final del prospecto. Este medicamento se debe administrar en el abdomen o en la parte delantera del muslo. La parte posterior del brazo también se puede utilizar como zona de inyección si es un profesional sanitario o un cuidador quien administra la inyección. No se debe inyectar en piel amoratada, sensible, enrojecida o dura, en cicatrices o piel dañada; se debe evitar la zona alrededor del ombligo. Algunos pacientes podrían no responder al tratamiento tras 6 meses; en tal caso, el médico prescriptor debe considerar la interrupción del tratamiento con olezarsén de forma individualizada. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluidos síntomas de eritema difuso y escalofríos) en pacientes tratados con Tryngolza (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente Tryngolza e iniciar el tratamiento adecuado.

General En el momento de la autorización de comercialización, los datos relativos a la seguridad del uso de olezarsén en pacientes con SQF son limitados. Aunque durante el desarrollo clínico no se identificaron riesgos graves de trombocitopenia, hepatotoxicidad o toxicidad renal, estas reacciones adversas se han observado con algunos oligonucleótidos antisentido y no se pueden descartar por completo.

Uso en pacientes con recuentos plaquetarios bajos Algunos pacientes con SQF son susceptibles a una variabilidad en el recuento plaquetario a lo largo del tiempo como parte de la evolución natural y la progresión de la enfermedad. Los datos disponibles relativos al uso de olezarsén en pacientes con SQF con un recuento plaquetario <100 000/mm³ son limitados.

Excipiente con efecto conocido Sodio Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 80 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios *in vitro* demuestran que olezarsén no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores, no interactúa con medicamentos que se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas y no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP). Los medicamentos oligonucleótidos, incluido olezarsén, no suelen ser sustratos de las enzimas del CYP. Por lo tanto, no se espera que olezarsén cause o se vea afectado por interacciones mediadas por los transportadores, la unión a las proteínas plasmáticas o las enzimas del CYP. Tryngolza se puede utilizar con otros medicamentos hipolipemiantes, como las estatinas y los fibratos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo No hay datos relativos al uso de olezarsén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tryngolza durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia No se dispone de información relativa a la excreción de olezarsén/metabolitos en la leche materna, a los efectos de olezarsén en recién nacidos/niños lactantes o a los efectos de olezarsén sobre la producción de leche en mujeres tratadas con este medicamento (ver sección 5.3). El oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) no conjugado, que comparte la misma secuencia de nucleótidos pero que carece de N-acetilgalactosamina (GalNAc), estaba presente en la leche de ratones en periodo de lactancia a niveles muy bajos. Los medicamentos basados en oligonucleótidos normalmente presentan una escasa biodisponibilidad oral. Debido a la escasa biodisponibilidad oral de este medicamento, se considera poco probable que los bajos niveles presentes en la leche materna den lugar a niveles clínicamente relevantes en los recién nacidos/niños lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad en seres humanos. No se observaron efectos adversos de olezarsén en la fertilidad en ratones (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de olezarsén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad En pacientes con SQF, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olezarsén fueron eritema en la zona de inyección (17 %), cefalea (16 %), artralgia (15 %) y vómitos (10 %).

Tabla de reacciones adversas Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a olezarsén en los ensayos clínicos realizados en 89 pacientes con SQF que recibieron al menos una dosis de olezarsén. De ellos, 77 pacientes recibieron al menos 6 meses de tratamiento y 65 pacientes recibieron al menos 12 meses de tratamiento. La duración media del tratamiento para estos pacientes fue de 521 días (intervalo: 28 a 1 080 días). Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad Se han observado casos de hipersensibilidad con olezarsén. Se han observado reacciones de hipersensibilidad grave (incluidos síntomas de broncoespasmo, eritema difuso, hinchazón facial, urticaria, escalofríos y mialgias) en 2 pacientes en los ensayos clínicos. En ambos pacientes, el episodio fue agudo, requirió tratamiento y dio lugar a la interrupción del tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección Se produjeron reacciones en la zona de inyección en los pacientes con SQF tratados con olezarsén. Estas reacciones locales fueron en su mayoría leves y consistieron en eritema en la zona de inyección (17 %), cambio de color (9 %), dolor (6 %) e hinchazón (5 %). Estos acontecimientos son autolimitantes o, por lo general, se pueden controlar con tratamiento sintomático.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar 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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis En caso de sobredosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes y administrarles cuidados de soporte, según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC): no se ha asignado aún

Mecanismo de acción Olezarsén es un oligonucleótido antisentido conjugado con un trianténario N-acetilgalactosamina (GalNAcs) que produce la degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apolipoproteína C3 (apoC-III) mediante la unión selectiva a su ARNm, lo que lleva a la escisión del ARNm de la apoC-III mediada por la ribonucleasa H1 (RNasa H1). Olezarsén es perfectamente complementario al sitio en las posiciones 116 833 046 a 116 833 065 del cromosoma 11, correspondientes al gen *apoC-III* según la versión 109 (GRCh38 build) de Ensembl del genoma humano. Esto da lugar a reducciones específicas de la proteína apoC-III sérica, lo que lleva a reducciones de los triglicéridos plasmáticos. Los estudios indican que la apoC-III regula tanto el metabolismo de los triglicéridos como la eliminación hepática de los quilomicrones y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Efectos farmacodinámicos

Efectos de olezarsén sobre los parámetros lipídicos En un ensayo clínico de fase 3 realizado en pacientes con SQF (ensayo Balance), la administración de olezarsén redujo la apoC-III, los triglicéridos (TG), los triglicéridos quilomicrones, la apolipoproteína B-48 (apoB-48), el colesterol total (CT) y el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-nHDL). Asimismo, aumentó el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la apolipoproteína B total (apoB) y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Los niveles medios de C-LDL se mantuvieron dentro del intervalo normal (es decir, <70 mg/dl) en el 74 % de los pacientes.

Electrofisiología cardíaca A una dosis 1,5 veces superior a la dosis máxima recomendada de olezarsén, no se observó prolongación del intervalo QT corregido clínicamente significativa.

Eficacia clínica y seguridad La eficacia y seguridad de olezarsén se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (ensayo Balance) que incluyó a 66 pacientes adultos con SQF. Los pacientes fueron seleccionados e incluidos en función de variantes documentadas de pérdida de función en varios genes que se sabe que causan una deficiencia completa o parcial en la función de la lipoproteína lipasa, una enzima que hidroliza los TG transportados por lipoproteínas ricas en TG en ácidos grasos libres. Tras un periodo de introducción

Tabla 1: Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en la zona de inyección	Cambio de color en la zona de inyección Escalofríos Dolor en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección

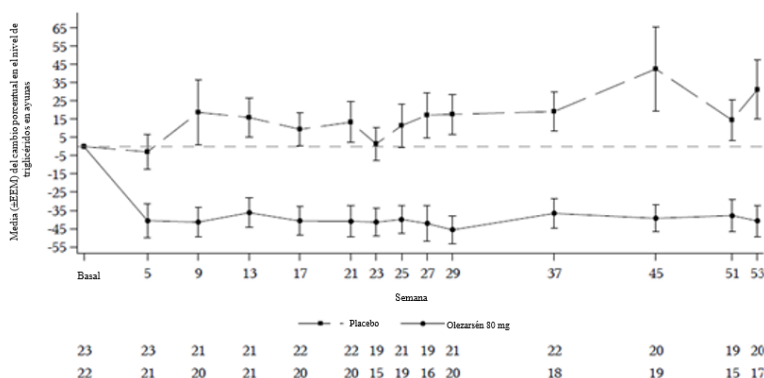
de ≥4 semanas en el que los pacientes continuaron llevando una dieta con ≤20 g de grasa al día, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a la cohorte A (50 mg) o a la cohorte B (80 mg) y cada cohorte fue aleatorizada además en una proporción de 2:1 para recibir olezarsén o placebo, respectivamente, mediante inyección subcutánea durante un periodo de tratamiento de 53 semanas. Los criterios principales de inclusión en el ensayo fueron un diagnóstico de SQF confirmado con documentación de homocigoto, heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para mutaciones de pérdida de función en los genes causantes del tipo 1 (como lipoproteína lipasa [LPL], proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1 [GPIHBP1], apolipoproteína A5 [APOA5], apolipoproteína C2 [APOC2], glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 [GPD1] o factor de maduración de la lipasa 1 [LMF1]); y con o sin antecedentes de pancreatitis. Los antecedentes de pancreatitis se definen como un diagnóstico documentado de pancreatitis aguda u hospitalización por dolor abdominal intenso compatible con pancreatitis aguda sin diagnóstico alternativo en los 10 años anteriores a la selección. La inclusión de los pacientes sin antecedentes de pancreatitis se limitó al 35 % (es decir, ≤21 de los 60 pacientes previstos). En general, las características demográficas y basales de los pacientes fueron similares entre los 3 grupos de tratamiento. Se incluyó a un total de 66 pacientes. La media de edad era de 45 años, 38 (58 %) eran mujeres, 56 (85 %) eran blancos y 59 (89 %) de etnia no hispana o latina. De un total de 66 pacientes, 55 (83 %) tenían una mutación de pérdida de función en el gen *LPL*, incluidos 40 (61 %) con una mutación homocigótica en el gen *LPL*, y 11 (17 %) tenían otras variantes causales en los genes *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *APOC2*. La proporción de pacientes con diabetes en el momento de la inclusión era del 32 % en el grupo de olezarsén 80 mg y del 14 % en el grupo de olezarsén 50 mg, frente al 26 % en el grupo de placebo. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes incluidos recibían tratamiento con estatinas (24 %), ácidos grasos omega-3 (38 %), fibratos (46 %) u otros tratamientos hipolipemiantes (9 %) al entrar en el ensayo. Los pacientes en tratamiento hipolipemiante debían mantener dosis estables durante al menos 4 semanas antes de la selección y permanecer en tratamiento estable durante todo el ensayo. Además, todos los pacientes debían seguir la dieta prescrita durante todo el ensayo. El 71 % de todos los pacientes tenía antecedentes de pancreatitis aguda documentada en los 10 años anteriores. El nivel medio basal (desviación estándar [DE]) de TG en ayunas era de 2 629,5 (1 315,45) mg/dl. Olezarsén dio lugar a una reducción estadísticamente significativa

de los niveles de triglicéridos en el grupo de 80 mg en comparación con placebo en la variable primaria de eficacia, definida como el cambio porcentual en los triglicéridos en ayunas desde el valor basal hasta el mes 6 (media de las semanas 23, 25 y 27), ver Tabla 2 a continuación. Olezarsén 50 mg no es una pauta posológica aprobada para el SQF y no se muestran análisis adicionales. El cambio porcentual ajustado para placebo en los niveles de TG con respecto al valor basal en el mes 12 en el grupo tratado con olezarsén 80 mg fue nominalmente significativo (Tabla 2). Tras la administración de la dosis de olezarsén 80 mg cada 4 semanas, se observó una disminución en la apoC-III en ayunas en la primera evaluación (semana 5). El cambio porcentual corregido para placebo respecto al valor basal fue de -57 %, -69 %, -74 % y -81 % en los meses 1, 3, 6 y 12, respectivamente. Las reducciones en los niveles de apoB-48 y de C-no-HDL en el grupo tratado con olezarsén 80 mg se demostraron en el mes 6 y se mantenían en el mes 12. Los cambios porcentuales medios en los niveles de TG con respecto al valor basal a lo largo del tiempo demostraron un efecto reductor constante durante el periodo de tratamiento de 12 meses (Figura 1). Durante el periodo de tratamiento de 12 meses, la incidencia numérica de pancreatitis en los pacientes tratados con olezarsén 80 mg fue inferior en comparación con placebo (1 paciente presentó 1 acontecimiento de pancreatitis aguda confirmada en el grupo de olezarsén 80 mg en comparación con 11 acontecimientos presentados por 7 pacientes en el grupo de placebo). El tiempo hasta el primer acontecimiento de pancreatitis fue mayor en el grupo tratado con olezarsén 80 mg (357 días) en comparación con placebo (9 días). La tasa media de acontecimientos de pancreatitis por 100 años-paciente fue de 4,37 para el grupo total de olezarsén (grupo de 80 mg y 50 mg) en comparación con 36,31 para el grupo de placebo. El cociente medio de la tasa de acontecimientos de pancreatitis para olezarsén total frente a placebo fue de 0,12 (IC del 95 %: 0,022-0,656). **Población de edad avanzada** En los ensayos clínicos, 111 (38 %) pacientes tratados con olezarsén tenían ≥65 años de edad. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes adultos más jóvenes. **Inmunogenicidad** En el ensayo Balance, con una duración del tratamiento de hasta 53 semanas, se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) con mucha frecuencia, y 18 de los 43 (42 %) pacientes tratados con olezarsén presentaron AAF surgidos durante el tratamiento. No se observaron signos de impacto de los AAF sobre la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia; sin embargo, los datos son limitados. **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con olezarsén en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del SQF (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas (FC) de olezarsén tras la administración subcutánea de dosis únicas y múltiples (una vez a la semana y una vez cada 4 semanas) en sujetos sanos y de dosis múltiples (una vez cada 4 semanas) en pacientes con SQF. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) de olezarsén mostraron un aumento ligeramente superior al proporcional a la dosis tras dosis subcutáneas únicas de 10 a 120 mg (es decir, de 0,13 a 1,5 veces la dosis recomendada) en los voluntarios sanos. Las estimaciones poblacionales (media $\pm$ DE) de la C_{max} en estado estacionario y el AUC a lo largo del intervalo de administración (AUC) fueron de 883 $\pm$ 662 ng/ml y de 7 440 $\pm$ 3 880 ng*h/ml, respectivamente, tras una administración mensual de 80 mg en pacientes con SQF. No se observó acumulación de C_{max} y AUC de olezarsén tras dosis repetidas (una vez cada 4 semanas). **Absorción** Tras la administración subcutánea, olezarsén se absorbe rápidamente con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 2 horas después de la dosis, según las estimaciones poblacionales. **Distribución** Se espera que olezarsén se distribuya principalmente en la corteza hepática y renal tras la administración subcutánea. Olezarsén se une a las proteínas plasmáticas humanas (>99 %) *in vitro*. La estimación poblacional del volumen de distribución central aparente es de 91,9 l y del volumen de distribución periférico aparente es de 2 960 l. **Biotransformación** Olezarsén no es un sustrato para el metabolismo del CYP, y se metaboliza por endonucleasas y exonucleasas a fragmentos cortos de oligonucleótidos de diversos tamaños. **Eliminación** La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 4 semanas. La fracción media del ASO inalterado eliminado en orina fue inferior al 1 % de la dosis administrada en un plazo de 24 horas. **Inmunogenicidad** La incidencia observada de AAF depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. En el ensayo Balance, la presencia de AAF no afectó a la C_{max} plasmática de olezarsén, pero aumentó las concentraciones mínimas (C_{min}). **Poblaciones especiales** **Insuficiencia renal** No se han realizado ensayos clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre la FC de olezarsén. Un análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional no mostró diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética o farmacodinámica de olezarsén en función de la insuficiencia renal leve y moderada (TFGe $\geq$ 30 a <90 ml/min/1,73 m²). Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal. **Insuficiencia hepática** No se han realizado ensayos clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la FC de olezarsén. Un análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional no mostró diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética o farmacodinámica de olezarsén en función de la insuficiencia hepática leve y moderada (TFGe $\geq$ 30 a <90 ml/min/1,73 m²). Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. **Edad, sexo, peso y raza** Según el análisis de farmacocinética y farmacodinámica poblacional, el peso corporal (entre 45 y 131 kg), el sexo y la raza no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de olezarsén o las reducciones de la apoC-III y los triglicéridos en estado estacionario. No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre los pacientes adultos y los de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En estudios en animales con la forma no conjugada de olezarsén, volanesorsén, los datos disponibles han mostrado la excreción de cantidades muy bajas de volanesorsén en la leche. Debido a la escasa biodisponibilidad oral de volanesorsén, se considera poco probable que estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica por lactancia. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Dihidrogenofosfato de sodio (E 339) Hidrogenofosfato disódico (E 339) Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) (E 524) Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E 507) **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez** 4 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Tryngolza se puede conservar en el embalaje original fuera de la nevera (hasta 30 °C) durante un máximo de 6 semanas. Si no se utiliza en 6 semanas, se debe desechar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Solución inyectable de 0,8 ml en una jeringa de vidrio de tipo I con aguja precaplada de acero inoxidable, protector rígido de la aguja y tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado. La jeringa se ensambla en una pluma precargada unidosis desechable. Envase de una pluma precargada. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La pluma precargada unidosis se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de su uso para que alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de la inyección. No se deben utilizar otros métodos de calentamiento (p. ej., agua caliente o microondas). Se debe inspeccionar visualmente el medicamento antes de su administración. La solución debe ser un líquido transparente de color amarillo. Es normal ver burbujas de aire en la solución. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el medicamento y se debe devolver a la farmacia. No utilizar si la solución parece estar congelada. 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** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Suecia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/25/1969/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2025. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 06/11/2025. **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada de 0,8 ml. CN: 769057; PVL: 35.750,00€; PVP: 35.805,91€; PVP+IVA: 37.238,15€. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS: **Financiación restringida para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente que mantienen los niveles de triglicéridos mayor o igual a 880mg/dL.** Diagnóstico hospitalario. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Parámetro (mg/dl)	Olezarsén 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsén 80 mg frente a placebo	
	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
							en el mes 6	en el mes 12
Triglicéridos	2 613,1	-32	-39	2 595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4* (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7* (-94,6; -52,8)	-81,3* (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0* (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)
C-no-HDL	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2* (-40,5; -7,9)	-39,7* (-63,1; -16,3)

Abreviaturas: apoB-48 = apolipoproteína B-48; apoC-III = apolipoproteína CIII; C-no-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; BL = valor basal. Nota: Los resultados de los análisis se basaron en un modelo de análisis de covarianza, con el tratamiento, los dos factores de estratificación de la aleatorización, los antecedentes de pancreatitis en los 10 años anteriores a la selección (sí frente a no), el tratamiento previo con un oligonucleótido antisentido no conjugado (sí frente a no) como efectos fijos y el valor basal transformado logarítmicamente como covariable. Los datos faltantes se imputaron utilizando los datos del periodo de reposo con placebo. Los IC del 95 % de las diferencias entre tratamientos se calcularon mediante un estimador de varianza robusto. * Alcanzó significación estadística (valor p <0,05). † Alcanzó significación nominal (valor p <0,05).

Figura 1: Cambio porcentual en los triglicéridos en ayunas a lo largo del tiempo (ensayo Balance)



farmacodinámica de olezarsén en función de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN con AST > LSN; o bilirrubina total >1,5 $\times$ LSN con cualquier valor de AST). Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. **Edad, sexo, peso y raza** Según el análisis de farmacocinética y farmacodinámica poblacional, el peso corporal (entre 45 y 131 kg), el sexo y la raza no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de olezarsén o las reducciones de la apoC-III y los triglicéridos en estado estacionario. No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre los pacientes adultos y los de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En estudios en animales con la forma no conjugada de olezarsén, volanesorsén, los datos disponibles han mostrado la excreción de cantidades muy bajas de volanesorsén en la leche. Debido a la escasa biodisponibilidad oral de volanesorsén, se considera poco probable que estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica por lactancia. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Dihidrogenofosfato de sodio (E 339) Hidrogenofosfato disódico (E 339) Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) (E 524) Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E 507) **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez** 4 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Tryngolza se puede conservar en el embalaje original fuera de la nevera (hasta 30 °C) durante un máximo de 6 semanas. Si no se utiliza en 6 semanas, se debe desechar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Solución inyectable de 0,8 ml en una jeringa de vidrio de tipo I con aguja precaplada de acero inoxidable, protector rígido de la aguja y tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado. La jeringa se ensambla en una pluma precargada unidosis desechable. Envase de una pluma precargada. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La pluma precargada unidosis se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de su uso para que alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de la inyección. No se deben utilizar otros métodos de calentamiento (p. ej., agua caliente o microondas). Se debe inspeccionar visualmente el medicamento antes de su administración. La solución debe ser un líquido transparente de color amarillo. Es normal ver burbujas de aire en la solución. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el medicamento y se debe devolver a la farmacia. No utilizar si la solución parece estar congelada. 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** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Suecia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/25/1969/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 17 septiembre 2025. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 06/11/2025. **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada de 0,8 ml. CN: 769057; PVL: 35.750,00€; PVP: 35.805,91€; PVP+IVA: 37.238,15€. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS: **Financiación restringida para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente que mantienen los niveles de triglicéridos mayor o igual a 880mg/dL.** Diagnóstico hospitalario. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.