

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar OHTUVAYRE™ de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de OHTUVAYRE.

OHTUVAYRE (ensifentrine) suspensión para inhalación, para inhalación oral
Aprobación inicial en los E.E. U.U.: 2024

INDICACIONES Y USO
OHTUVAYRE es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 (PDE3) y de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Posología recomendada: 3 mg (una ampolla) que se administran dos veces al día mediante inhalación oral utilizando un nebulizador de chorro estándar con boquilla. (2)
• Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones de administración. (2)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES
Suspensión para inhalación: Suspensión acuosa de 3 mg/2.5 ml en ampollas de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES
OHTUVAYRE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la ensifentrine o a cualquier componente de este producto. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
• No se debe utilizar OHTUVAYRE para tratar los síntomas agudos del broncoespasmo. (5.1)
• Si se produce un broncoespasmo paradójico, suspenda OHTUVAYRE y establezca una terapia alternativa. (5.2)
• Se ha informado un aumento de las reacciones adversas psiquiátricas, incluidas las tendencias suicidas, con el uso de OHTUVAYRE. Es importante sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con OHTUVAYRE en pacientes que tengan antecedentes de depresión o pensamientos o conductas suicidas. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 1% y más frecuentes que con placebo) incluyen dolor de espalda, hipertensión, infección del tracto urinario y diarrea. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-800-672-6372 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Insuficiencia hepática: La exposición a ensifentrine aumenta en pacientes con insuficiencia hepática. Úselo con precaución. (8.6, 12.3)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.
Revisado: 4/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
- 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Episodios agudos de broncoespasmo
 - 5.2 Broncoespasmos paradójicos
 - 5.3 Eventos psiquiátricos, incluido el suicidio
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico

- 8.6 Deterioro hepático
 - 8.7 Deterioro renal
 - 10 SOBREDOSIS
 - 11 DESCRIPCIÓN
 - 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
 - 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
 - 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
- * No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información farmacológica completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

OHTUVAYRE está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de OHTUVAYRE es de 3 mg (una ampolla de dosis única) dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, que se administra por inhalación oral mediante un nebulizador de chorro estándar con boquilla.

Instrucciones de administración

- Retire la ampolla de dosis única de OHTUVAYRE de la bolsa de aluminio solo inmediatamente antes de usarla. Para bolsas de 5 ampollas, retire una ampolla y coloque las ampollas restantes nuevamente en la bolsa hasta el próximo uso. Una vez abierta la bolsa de aluminio, deseche las ampollas si no las utiliza en un plazo de 14 días.
- Agite vigorosamente la ampolla de OHTUVAYRE.
- Apriete la ampolla y vacíela por completo en el vaso del nebulizador para administrar OHTUVAYRE por inhalación oral. Deseche la ampolla con cualquier contenido residual.
- Administre OHTUVAYRE por inhalación oral utilizando un nebulizador de chorro estándar equipado con una boquilla, conectado a un compresor de aire [*consulte las Instrucciones de uso*].

Compatibilidad de medicamentos

No se ha establecido la compatibilidad de OHTUVAYRE mezclado con otros medicamentos. OHTUVAYRE no debe mezclarse físicamente con otros medicamentos ni añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Suspensión para inhalación: 3 mg/2.5 ml (1.2 mg/ml) de suspensión acuosa estéril, de color entre amarillo y amarillo pálido, en ampollas de dosis única de polietileno de baja densidad.

4 CONTRAINDICACIONES

OHTUVAYRE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la ensifentrine o a cualquier componente de este producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Episodios agudos de broncoespasmo

OHTUVAYRE no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos, como por ejemplo, terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado el uso de OHTUVAYRE para el alivio de los síntomas agudos, por lo que no deben utilizarse dosis adicionales de OHTUVAYRE con dicho fin. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de OHTUVAYRE para el alivio de los síntomas agudos. Los síntomas agudos deben tratarse con un broncodilatador inhalado de rápida acción.

5.2 Broncoespasmos paradójicos

Al igual que otros medicamentos inhalados, OHTUVAYRE puede producir broncoespasmos paradójicos, que pueden ser potencialmente mortales. Si se produce un broncoespasmo paradójico luego de la administración de OHTUVAYRE, debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de rápida acción. OHTUVAYRE debe suspenderse inmediatamente y debe aplicarse una terapia alternativa.

5.3 Eventos psiquiátricos, incluido el suicidio

Se asocia al tratamiento con OHTUVAYRE con un aumento de las reacciones adversas psiquiátricas. En estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron OHTUVAYRE, se notificaron eventos psiquiátricos, incluidas las reacciones adversas relacionadas con el suicidio. Un paciente que recibió OHTUVAYRE en la población de seguridad combinada de 24 semanas [consulte *Reacciones adversas (6.1)*] experimentó una reacción adversa relacionada con el suicidio (intento de suicidio), y en otro estudio controlado, un paciente que recibió ensifentrine experimentó una reacción adversa relacionada con el suicidio (suicidio). Asimismo, las reacciones adversas psiquiátricas notificadas con mayor frecuencia en la población de seguridad combinada de 24 semanas fueron insomnio (6 pacientes [0.6%] OHTUVAYRE 3 mg; 2 pacientes [0.3%] placebo) y ansiedad (2 pacientes [0.2%] OHTUVAYRE 3 mg; 1 paciente [0.2%] placebo). Se observaron reacciones relacionadas con la depresión, incluida la depresión, la depresión mayor y el trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido, en 4 pacientes [0.4%] que recibieron OHTUVAYRE y en ningún paciente que recibió placebo.

Antes de iniciar el tratamiento con OHTUVAYRE, los proveedores de atención médica deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con OHTUVAYRE en pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos o conductas suicidas. Los proveedores de atención médica deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con OHTUVAYRE si se producen tales eventos.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra sección del prospecto:

- Broncoespasmos paradójicos [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Eventos psiquiátricos, incluidas las tendencias suicidas [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de OHTUVAYRE se basó en la población de seguridad combinada de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ENHANCE-1 y ENHANCE-2) durante 24 semanas, y una cohorte de 48 semanas que evaluó la seguridad en ENHANCE-1. En estos ensayos, un total de 975 pacientes recibieron 3 mg de OHTUVAYRE dos veces al día administrados por inhalación oral utilizando un nebulizador de chorro estándar [consulte *Estudios clínicos (14)*]. La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos una dosis de OHTUVAYRE o placebo.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 1% en OHTUVAYRE y que fueron más frecuentes que con placebo en la población combinada.

El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 7.6% para los pacientes tratados con OHTUVAYRE y del 8.2% para los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas con OHTUVAYRE con una incidencia $\geq 1\%$ y más frecuentes que con placebo en pacientes con EPOC en la población combinada de seguridad de 24 semanas (ENHANCE-1 y ENHANCE-2)

Reacción adversa	OHTUVAYRE N = 975 n (%)	Placebo N = 574 n (%)
dolor de espalda	18 (1.8%)	6 (1.0%)
Hipertensión	17 (1.7%)	5 (0.9%)
Infección urinaria	13 (1.3%)	6 (1.0%)
Diarrea	10 (1.0%)	4 (0.7%)

Reacciones adversas en la cohorte de 48 semanas

En la cohorte de 48 semanas de ENHANCE-1, se inscribieron 369 pacientes para recibir un tratamiento de 3 mg de OHTUVAYRE (N=280) o placebo (N=89) dos veces al día durante 48 semanas [consulte Estudios clínicos (14)]. Las reacciones adversas notificadas en la cohorte de 48 semanas fueron consistentes con las que se observaron en la población de seguridad combinada de 24 semanas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de OHTUVAYRE en mujeres embarazadas que evalúen el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos u otros resultados maternos o fetales adversos. En estudios de reproducción animal, la administración de ensifentrine inhalada a exposiciones 30 veces superiores a la exposición a la dosis máxima diaria recomendada para humanos (maximum recommended human daily inhalation dose, MRHDID) en ratas macho durante 10 semanas antes del apareamiento con hembras no tratadas produjo una mayor pérdida antes y después de la implantación y un menor número de embriones vivos en ratas hembra no tratadas. No se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración por inhalación de ensifentrine en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis con exposiciones maternas de hasta 79 y 9 veces la exposición en MRHDID, respectivamente. No se observaron efectos adversos en el desarrollo luego de la administración inhalada de ensifentrine en ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta la lactancia, a exposiciones de hasta aproximadamente 79 veces la MRHDID. (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad masculina, se administró ensifentrine en ratas macho en dosis de inhalación de 2, 6 y 16 mg/kg/día (4, 13 y 30 veces la exposición en la dosis máxima recomendada para humanos) durante 10 semanas antes del apareamiento con hembras no tratadas. Los efectos adversos a una dosis de 16 mg/kg/día (30 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos) sobre el rendimiento reproductivo incluyeron un aumento de la pérdida antes y después de la implantación y una disminución del número de embriones vivos por camada en las hembras no tratadas. No se observó toxicidad para el desarrollo en ratas a 6 mg/kg/día (13 veces la exposición en la MRHDID).

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal, se administró ensifentrine en ratas preñadas por inhalación en dosis de hasta 15 mg/kg/día (79 veces la exposición a la MRHDID) durante el período de organogénesis, desde el día 6 hasta el día 17 de gestación. La ensifentrine no causó efectos adversos en el feto a exposiciones de hasta 79 veces la MRHDID (en base al AUC a una dosis materna por inhalación de 15 mg/kg/día).

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal, se administró ensifentrine en conejas preñadas por inhalación en dosis de hasta 12 mg/kg/día (9 veces la exposición a la MRHDID) durante el período de organogénesis, desde el día 6 hasta el día 19 de gestación. La ensifentrine no causó efectos adversos en el feto con exposiciones maternas de hasta 9 veces la MRHDID.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal (pre- and post-natal development, PPND), se administró ensifentrine en ratas preñadas en dosis de inhalación de hasta 19 mg/kg/día (aproximadamente 79 veces la exposición a la MRHDID) desde el día 6 de gestación hasta el día 24 de lactancia/posparto. No se observaron efectos adversos en la descendencia expuesta diariamente desde el nacimiento (*in utero*) hasta la lactancia en dosis pulmonares maternas depositadas de hasta aproximadamente 79 veces la MRHDID.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de ensifentrine en la leche humana, los efectos en el niño lactante ni los efectos en la producción de leche. No existen datos de estudios en animales sobre la presencia de ensifentrine en la leche.

Deben considerarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir OHTUVAYRE y cualquier efecto adverso posible en el niño lactante provocado por OHTUVAYRE o por la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de OHTUVAYRE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Hubo 852 pacientes de 65 años o más en ENHANCE-1 y ENHANCE-2 por EPOC [*consulte ESTUDIOS CLÍNICOS (14)*]. Del número total de pacientes asignados aleatoriamente para recibir OHTUVAYRE en estos ensayos, 534 (55%) tenían 65 años o más, mientras que 84 (9%) tenían 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia de OHTUVAYRE entre estos pacientes y los pacientes adultos más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

8.6 Insuficiencia hepática

La exposición sistémica a ensifentrine aumentó 2.3 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave en comparación con sujetos sanos [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Utilice OHTUVAYRE con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

8.7 Insuficiencia renal

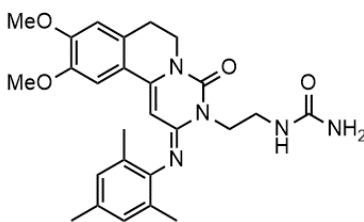
No se requiere ajustar la dosis en pacientes que tengan insuficiencia renal leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave no han sido evaluados [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

Una sobredosis de OHTUVAYRE puede provocar signos y síntomas como dolor de cabeza, taquicardia y palpitaciones. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción temporal de OHTUVAYRE junto con la terapia sintomática o de apoyo adecuada.

11 DESCRIPCIÓN

OHTUVAYRE (ensifentrine) es una suspensión acuosa estéril de ensifentrine para inhalación oral, de color entre amarillo y amarillo pálido. Ensifentrine, el componente activo de OHTUVAYRE, es un inhibidor de las fosfodiesterasas 3 y 4 (PDE3 y PDE4). El nombre químico de la ensifentrine es *N*-(2-((2*E*)-9,10-dimetoxi-4-oxo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)imino]-6,7-dihidro-2*H*-pirimido[6,1-*a*]isoquinolina-3(4*H*)-il}etil)urea; su fórmula estructural es:



La ensifentrine tiene un peso molecular de 477.56 y su fórmula empírica es C₂₆H₃₁N₅O₄. La ensifentrine es un polvo cristalino de color entre amarillo y amarillo pálido que es prácticamente insoluble en agua.

OHTUVAYRE se suministra como una suspensión estéril de 2.5 ml de ensifentrine (1.2 mg/ml) envasada en una ampolla de dosis única de polietileno de baja densidad, envuelta en una bolsa de aluminio sellada. Cada ampolla de dosis única contiene 3 mg de ensifentrine suspendidos en una solución acuosa con pH 6.7 que contiene fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 20, cloruro de sodio, monolaurato de sorbitán y agua para inyección.

La ampolla que contiene OHTUVAYRE debe agitarse vigorosamente inmediatamente antes de su administración mediante nebulización a fin de asegurar la resuspensión completa del principio activo. Al igual que con cualquier otro tratamiento con nebulizador, la cantidad administrada a los pulmones dependerá de factores relacionados con el paciente, el sistema de nebulización utilizado y el rendimiento del compresor.

Utilizando el nebulizador de chorro PARI LC Sprint® conectado a un compresor PARI Vios Pro® en condiciones in vitro, la dosis promedio administrada a través de la boquilla fue de aproximadamente 933 microgramos (31% de la dosis indicada en la etiqueta) a un caudal medio de aproximadamente

5 litros por minuto. El tiempo promedio de nebulización fue de aproximadamente 7 minutos. El diámetro aerodinámico mediano de masa (mass median aerodynamic diameter, MMAD) de las partículas/gotas nebulizadas utilizando el nebulizador de chorro PARI LC Sprint® conectado a un compresor PARI Vios Pro® (caudal aproximado de 15 l por minuto, tiempo de nebulización aproximado de 10 minutos) es de 5.82 micras (desviación estándar geométrica = 1.97) con una dosis típica de partículas finas (masa de fármaco aerosolizado <5 micras) de aproximadamente 614 microgramos, según lo determinado mediante el método de Impactador de nueva generación (the Next Generation Impactor, NGI), basado en Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP) <601>. OHTUVAYRE solo debe administrarse mediante un nebulizador de chorro estándar conectado a un compresor de aire con un flujo de aire adecuado y equipado con una boquilla.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La ensifentrine es una molécula pequeña que actúa como inhibidor de las enzimas PDE3 y PDE4. La PDE3 hidroliza principalmente la molécula mensajera secundaria monofosfato de adenosina cíclico (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), pero también es capaz de hidrolizar monofosfato de guanosina cíclico (cyclic guanosine monophosphate, cGMP). La PDE4 hidroliza únicamente el cAMP. La inhibición de la PDE3 y la PDE4 produce una acumulación de niveles intracelulares de cAMP o cGMP, lo que da lugar a diversos efectos de señalización posteriores.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

La prolongación del intervalo QTc se estudió en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un grupo de control positivo de 4 períodos en 32 sujetos sanos. Con una dosis 3 veces superior a la dosis máxima recomendada, no se observó una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

La exposición a ensifentrine aumentó aproximadamente 1.4 veces más que la dosis proporcional después de una dosis 3 veces superior a la dosis recomendada. El estado de equilibrio se alcanzó el día 3 después de la administración dos veces al día. El análisis farmacocinético de la población predice una acumulación de ensifentrine de 1.3 y 1.4 veces para $C_{\text{máx}}$ y AUC en sujetos sanos y de 1.4 y 1.5 veces para $C_{\text{máx}}$ y AUC en sujetos con EPOC. El análisis farmacocinético de la población indica que la biodisponibilidad relativa en sujetos con EPOC es aproximadamente un 35% menor en comparación con sujetos sanos. La exposición a la ensifentrine se asoció con una alta variabilidad entre sujetos.

Absorción

Después de la administración inhalada de OHTUVAYRE en sujetos sanos y sujetos con EPOC, la $C_{\text{máx}}$ de ensifentrine se alcanzó entre 0.6 y 1.5 horas después de la administración.

Un estudio cruzado, aleatorizado de 2 períodos que evaluó la exposición sistémica después de la inhalación de 2 veces la dosis recomendada de ensifentrine con y sin bloqueo de carbón demostró que la mayor parte de una dosis inhalada (aproximadamente el 90%) se administra al pulmón desde donde se absorbe.

Distribución

El volumen de distribución aparente central y periférico de ensifentrine en sujetos sanos fue de 2700 l y 1820 l, respectivamente, según las estimaciones del análisis farmacocinético de la población. En pacientes con EPOC, los volúmenes centrales y periféricos aparentes se estimaron en 8150 l y 5490 l, respectivamente.

La unión in vitro de ensifentrine a la proteína en plasma es de aproximadamente el 90%.

Eliminación

Luego de la administración dos veces al día durante 6 días, la semivida de eliminación terminal osciló entre 10.6 y 12.6 horas en sujetos sanos y en sujetos con EPOC (de 1.5 mg a 12 mg dos veces al día).

Metabolismo

Luego de la administración de una dosis única nebulizada, 8 veces la dosis recomendada de ensifentrine, se identificó la ensifentrine sin cambios como el principal componente relacionado con el fármaco en el plasma humano, lo que representa el 96% y el 99% del material relacionado con el fármaco identificado en las muestras de plasma $T_{\text{máx}}$ y normalizadas en el tiempo (0 a 24 h), respectivamente.

Las principales rutas metabólicas de la ensifentrine son la oxidativa (hidroxilación, O-desmetilación) seguida de la conjugación (por ejemplo, glucuronidación).

Los resultados in vitro indican que, en concentraciones fisiológicamente relevantes, la ensifentrine fue metabolizada predominantemente por CYP2C9 y en menor medida por CYP2D6.

Excreción

La mayor parte de la ensifentrine se excreta en las heces. Luego de una dosis nebulizada de 3 mg, la eliminación urinaria de ensifentrine sin metabolizar fue insignificante (<0.3% de la dosis).

Poblaciones específicas

El análisis farmacocinético de la población no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo de covariables demográficas como la edad (18 a 80 años), el sexo (56% hombres), la etnia (hispano, no hispano), la raza (blanco, negro) y el peso (42 a 180 kg) sobre la farmacocinética de la ensifentrine.

Pacientes con insuficiencia renal

No se realizó un estudio específico con OHTUVAYRE para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la ensifentrine.

En un análisis farmacocinético de la población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a la ensifentrine durante un período de hasta 24 semanas. La tasa de filtración glomerular estimada (estimated glomerular filtration rate, eGFR) varió de 25.5 a 191 ml/min, lo que representa un rango de insuficiencia renal de moderado a nulo. Si bien las covariables continuas de la función renal no mostraron una correlación significativa con la exposición a ensifentrine, la caracterización categórica de la función renal indicó una reducción promedio del

25% en el aclaramiento aparente en sujetos con insuficiencia renal moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de la ensifentrine en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de la ensifentrine en sujetos con insuficiencia hepática de moderada (clase B de Child-Pugh) (N=10) a grave (clase C de Child-Pugh) (N=2). La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{inf} de ensifentrine fueron aproximadamente 2.3 veces y 2.2 veces mayores en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{inf} de ensifentrine fueron aproximadamente 1.2 veces y 2.3 veces mayores en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con controles sanos (N=7).

El análisis farmacocinético de la población no identificó marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina y ALP) como una covariable significativa para la exposición a ensifentrine.

Estudios sobre las interacciones farmacológicas

Efecto de WELIREG en OHTUVAYRE

Estudios clínicos

Ensifentrine y citocromo P450: La $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{0-\text{inf}}$ de ensifentrine fueron 1.4 veces y 1.6 veces mayores, respectivamente, cuando se administró una dosis única de 3 mg de OHTUVAYRE concomitantemente con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (200 mg dos veces al día).

Estudios in vitro

Ensifentrine y transportadores de eflujo: La ensifentrine no es un sustrato del transportador de eflujo P-glicoproteína (P-gp). La ensifentrine es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Ensifentrine y transportadores de captación: La ensifentrine no es un sustrato de los transportadores de captación OATP1B1 ni OATP1B3.

Efecto de OHTUVAYRE en otros fármacos

Estudios in vitro

Ensifentrine y citocromo P450: En concentraciones terapéuticamente relevantes, la ensifentrine no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4.

Ensifentrine y transportadores de eflujo: En concentraciones terapéuticamente relevantes, la ensifentrine no es un inhibidor ni de BCRP ni de P-gp.

Ensifentrine y transportadores de captación: La ensifentrine no inhibe los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K a concentraciones terapéuticamente relevantes.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de inhalación de dos años en ratas Han Wistar y un estudio oral de 6 meses en ratones transgénicos Tg.rasH2 para evaluar el potencial carcinogénico de la ensifentrine. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas macho y hembra a una exposición aproximadamente 40 veces mayor que la MRHDID. No se observaron indicios de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 machos y hembras a dosis orales de hasta 80 mg/kg/día, la dosis más alta probada.

La ensifentrine dio negativo en las siguientes pruebas de genotoxicidad: prueba de Ames *in vitro* para la detección de mutaciones genéticas bacterianas, prueba del cometa *in vivo* en ratas, o ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratones.

En un estudio de fertilidad masculina, se administró ensifentrine en ratas macho en dosis de inhalación de 2, 6 y 16 mg/kg/día (4, 13 y 30 veces la exposición en la MRHDID) durante 10 semanas antes del apareamiento con hembras no tratadas. Las ratas macho presentaron una disminución de la motilidad de los espermatozoides y un aumento de la morfología anormal de estos con una dosis de inhalación de 16 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la exposición en la dosis máxima recomendada en la MRHDID). Se observó una disminución en el recuento de espermatozoides en los testículos en todas las dosis. Se observó atrofia/degeneración en el testículo y restos de células germinales intraluminales en el epidídimo a dosis de 6 (13 veces la exposición en la MRHDID) y 16 mg/kg/día (30 veces la exposición en la MRHDID). Entre los efectos adversos adicionales sobre el rendimiento reproductivo a una dosis de 16 mg/kg/día se incluyen una disminución del índice de apareamiento y una disminución del índice de fertilidad. El recuento de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides fueron reversibles al final de un período de 4 semanas sin tratamiento. Al final de un período de 4 semanas sin tratamiento, no se observó atrofia/degeneración en los testículos ni restos de células germinales intraluminales en el epidídimo. En un estudio de fertilidad femenina, se administró ensifentrine en ratas hembra en dosis de inhalación de hasta 18 mg/kg/día desde dos semanas antes del apareamiento hasta 7 días después del apareamiento. La ensifentrine no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad femenina ni sobre los índices de rendimiento reproductivo hasta una dosis de 18 mg/kg/día (31 veces la exposición en la dosis máxima recomendada para humanos).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de OHTUVAYRE se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos de 24 semanas de duración (ENHANCE-1 [NCT04535986] y ENHANCE-2 [NCT04542057]). En los dos ensayos participaron un total de 1553 adultos con EPOC de moderada a grave.

ENHANCE-1 incluyó un total de 763 pacientes asignados aleatoriamente en una proporción de 5:3 para recibir 3 mg de OHTUVAYRE administrado por inhalación oral mediante un nebulizador de chorro estándar como PARI LC Sprint® [*consulte Descripción (11)*], o placebo. Los pacientes en ENHANCE-1 tenían una edad promedio de 65 años (rango: 41 a 80 años), eran un 58% de sexo masculino, un 90% blancos, un 3% negros/afroamericanos, un 3% asiáticos, un 0.1% de otra raza y un 3% de origen hispano o latino. Los pacientes tenían un historial de tabaquismo promedio de 41 paquetes al año, el 57% eran fumadores activos y el 25% reportaron exacerbaciones de EPOC en los 15 meses previos al estudio. En la evaluación inicial, el porcentaje promedio de FEV predicho después de la administración de broncodilatadores₁ fue del 52% (rango: del 27% al 85%), y la relación promedio después de la administración de broncodilatadores de FEV₁/FVC fue de

0.52 (rango: de 0.22 a 0.71). Además, el 68% de los pacientes estaban recibiendo terapia concomitante: El 30% recibió tratamiento concomitante con LAMA, el 18% con LABA y el 20% con terapia de LABA/ICS durante todo el ensayo.

ENHANCE-2 incluyó un total de 790 pacientes asignados aleatoriamente en una proporción de 5:3 para recibir 3 mg de OHTUVAYRE administrado por inhalación oral mediante un nebulizador de chorro estándar como PARI LC Sprint® [consulte Descripción (11)] o placebo. Los pacientes en ENHANCE-2 tenían una edad promedio de 65 años (rango: 40 a 80 años), eran un 52% de sexo femenino, un 95% blancos, un 4% negros/afroamericanos, un 0.3% asiáticos, un 0.5% de otra raza y un 5% de origen hispano o latino. Los pacientes tenían un historial de tabaquismo promedio de 42 paquetes al año, el 55% eran fumadores activos y el 21% reportaron exacerbaciones de EPOC en los 15 meses previos al estudio. En la evaluación inicial, el porcentaje promedio de FEV predicho después de la administración de broncodilatadores₁ fue del 51% (rango: del 23% al 81%), y la relación promedio después de la administración de broncodilatadores de FEV₁/FVC fue de 0.52 (rango: de 0.24 a 0.71). Además, el 55% de los pacientes estaban recibiendo terapia concomitante: El 33% recibió tratamiento concomitante con LAMA, el 7% con LABA y el 15% con terapia de LABA/ICS durante todo el ensayo.

El criterio de valoración principal para ENHANCE-1 y ENHANCE-2 fue el cambio con respecto al valor basal en FEV₁ AUC_{0-12h} posterior a la dosis en la semana 12. En ambos ensayos, OHTUVAYRE demostró una mejora estadísticamente significativa en FEV₁ AUC_{0-12h} en comparación con el placebo. Consulte la Tabla 2 para conocer los resultados del criterio de valoración principal.

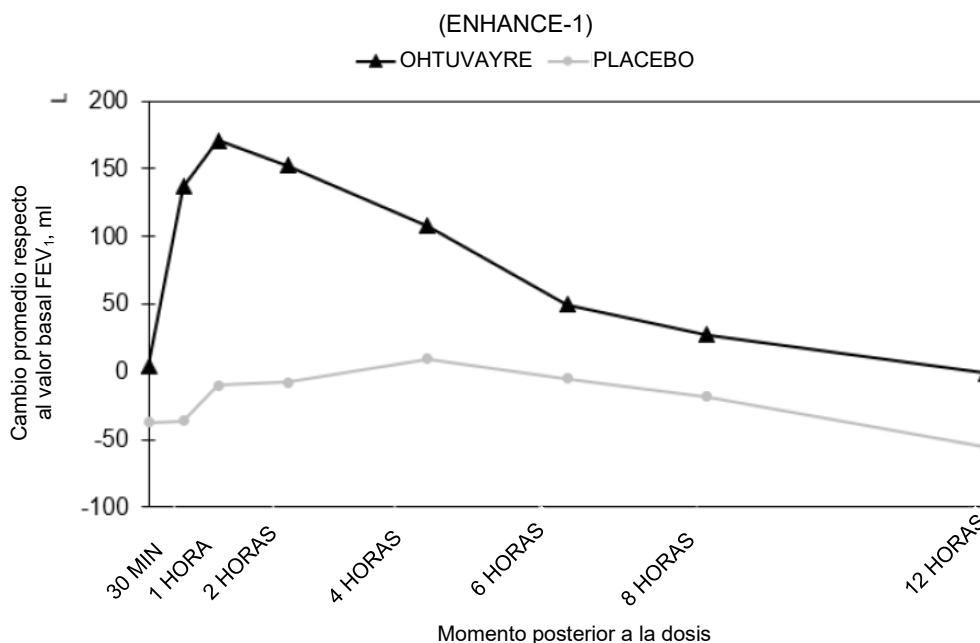
Tabla 2. Cambio promedio de mínimos cuadrados (least-squares, LS) desde el inicio en FEV₁ AUC_{0-12h} (ml) en la semana 12 en ENHANCE-1 y ENHANCE-2

	ENHANCE-1		ENHANCE-2	
	OHTUVAYRE (N = 479)	Placebo (N = 284)	OHTUVAYRE (N = 499)	Placebo (N = 291)
n	477	282	498	291
LS promedio (IC del 95%)	61 (25, 97)	-26 (-64, 13)	48 (30, 66)	-46 (-70, -22)
Diferencia de promedios de LS con respecto al placebo (IC del 95%)	87 (55, 118)	-	94 (65, 124)	-
Valor de p	<0,0001	-	<0,0001	-

IC, intervalo de confianza; LS, mínimos cuadrados; N = número de todos los pacientes inscritos; n = número de pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y tenían un valor FEV₁ basal no faltante.

En ENHANCE-1 y ENHANCE-2, se realizó espirometría seriada durante 12 horas en todos los pacientes al inicio y en la semana 12. Los datos de espirometría seriada para ENHANCE-1 en la semana 12 se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Cambio promedio del FEV₁ (ml) con respecto al valor basal durante 12 horas en la semana 12 (ENHANCE-1)



A través del FEV₁ se definió como el último valor de FEV₁ recogido antes de la dosis matutina. La mejora promedio matutina del FEV₁ en la semana 12 en relación con el placebo fue de 35 ml (IC del 95%: 14, 68) y 49 ml (IC del 95%: 19, 80) en ENHANCE-1 y ENHANCE-2, respectivamente, lo cual fue estadísticamente significativo en ENHANCE-1 y no estadísticamente significativo en ENHANCE-2 debido a un fallo en una posición superior de la jerarquía de pruebas.

Calidad de vida relacionada con la salud

El Cuestionario Respiratorio de St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) se evaluó en ENHANCE-1 y ENHANCE-2. En ENHANCE-1, la tasa de respuesta SGRQ (definida como una mejora en la puntuación de 4 o más como umbral) para OHTUVAYRE en la semana 24 fue del 58.2% en comparación con el 45.9% para placebo [Cociente de posibilidades: 1.49; IC del 95%: 1.07, 2.07]. En ENHANCE-2, la tasa de respuesta SGRQ para OHTUVAYRE en la semana 24 fue del 45.4% en comparación con el 50.3% para placebo [Cociente de posibilidades: 0.92; IC del 95%: 0.66, 1.29].

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OHTUVAYRE (ensifentrine) suspensión para inhalación de 3 mg/2.5 ml es una suspensión acuosa estéril en una ampolla de dosis única de polietileno de baja densidad. OHTUVAYRE se suministra como:

- Caja de 60: 60 bolsas de 1 ampolla de dosis única (NDC 83034-003-60)
- Caja de 60: 12 bolsas de 5 ampollas de dosis única (NDC 83034-003-65)

Las ampollas vienen envueltas en una bolsa de aluminio sellada. La ampolla que contiene OHTUVAYRE debe agitarse vigorosamente inmediatamente antes de su uso a fin de asegurar la completa resuspensión del ingrediente activo. La ampolla usada y cualquier contenido residual deben desecharse después de su uso.

Guarde OHTUVAYRE en la bolsa protectora de aluminio. Retire la ampolla de la bolsa de aluminio solo inmediatamente antes de usarla. Para bolsas de 5 ampollas, retire una ampolla y coloque las ampollas restantes nuevamente en la bolsa de aluminio hasta el próximo uso. Una vez abierta la bolsa de aluminio, deseche las ampollas si no las utiliza en un plazo de 14 días. Almacene a temperatura ambiente controlada (entre 68°F y 77°F [20°C y 25°C], con variaciones permitidas entre 59°F y 86°F [15°C y 30°C]) [Consulte Temperatura ambiente controlada de la USP], manteniendo la orientación indicada en la caja. Protéjalo de la luz solar directa y del calor excesivo. No lo congele.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para pacientes autorizado por la FDA (Información para pacientes e Instrucciones de uso).

No apto para el tratamiento de los síntomas agudos del broncoespasmo.

Informe a los pacientes de que OHTUVAYRE no está destinado a aliviar los síntomas agudos de la EPOC y que no deben utilizarse dosis adicionales para ese fin. Recomendé a los pacientes que traten los síntomas agudos con un agonista beta₂ inhalado de rápida acción, como el albuterol [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Proporcione a los pacientes dicho medicamento y comparta las instrucciones sobre cómo deben usarlo.

Los pacientes deben buscar atención médica inmediata si experimentan alguno de los siguientes:

- Disminución de la eficacia de los agonistas beta₂ inhalados de rápida acción
- Necesidad de más inhalaciones de lo habitual de agonistas beta₂ inhalados de rápida acción
- Disminución significativa de la función pulmonar según lo indicado por el proveedor de atención médica

Broncoespasmos paradójicos

Al igual que otros medicamentos inhalados, OHTUVAYRE puede provocar un broncoespasmo paradójico. Si se produce un broncoespasmo paradójico, indique a los pacientes que suspendan OHTUVAYRE [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Eventos psiquiátricos, incluido el suicidio

Recomiende a los pacientes, cuidadores y familiares que estén atentos a la aparición o empeoramiento del insomnio, la ansiedad, la depresión, los pensamientos suicidas u otros cambios de humor, y que, si se producen tales cambios, se pongan en contacto con su proveedor de atención médica para que se puedan considerar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con OHTUVAYRE [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Instrucciones de administración

Indique a los pacientes que OHTUVAYRE solo debe administrarse mediante un nebulizador de chorro estándar [consulte *las Instrucciones de uso*]. Se debe indicar a los pacientes que no se inyecten ni traguen el OHTUVAYRE. Se debe indicar a los pacientes que no mezclen otros medicamentos con OHTUVAYRE en un nebulizador.

Indique a los pacientes que utilicen el contenido de una ampolla de OHTUVAYRE por vía oral, inhalándolo dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche. Indique a los pacientes que agiten vigorosamente OHTUVAYRE inmediatamente antes de su uso a fin de asegurar la resuspensión completa del ingrediente activo [consulte *Posología y administración (2)*].

Fabricado para:
Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk5884-si-2604r002

US-OHT-01755