

## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>MONTELUKAST</b>
Indicación:	En pacientes asmáticos en los que montelukast está indicado para el asma, montelukast también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.
Nombre Comercial y presentación:	SINGULAIR® (MSD) 10 mg 28 comprimidos con cubierta entérica (44,33 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Diciembre 2005
Fecha de inclusión de nueva indicación:	Febrero 2005
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Montelukast 10 mg está indicado en pacientes asmáticos con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta_2$  de acción corta "a demanda" proporcionan un control clínico insuficiente del asma, montelukast también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Se podría cuestionar si realmente se trata de una nueva indicación ya que en realidad no se amplía su indicación a ningún nuevo tipo de paciente.

Previamente aprobado para:

- Terapia adicional en pacientes con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticoides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta_2$  de acción corta "a demanda" proporcionan un control clínico insuficiente de asma.
- Profilaxis de asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2,3</sup>

Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos que bloquea el efecto de los cisteinil leucotrienos en las vías aéreas. Los leucotrienos actúan como mediadores en asma y en rinitis alérgica.

La utilización de montelukast provoca broncodilatación en asmáticos con limitación al flujo aéreo.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

Montelukast se administra por vía oral y su biodisponibilidad es del 60-78%. La absorción no se ve influenciada por los alimentos. El efecto terapéutico tarda 3-4 horas en comenzar y tiene una duración de hasta 24 horas. Montelukast se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es de 8-11 litros. Montelukast se metaboliza por vía hepática a través del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 y se excreta casi exclusivamente por vía biliar.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis para adultos a partir de 15 años de edad con asma, o con asma y rinitis alérgica estacional concomitante, es de un comprimido de 10 mg al día, que se tomará por la noche.

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

## EFICACIA CLÍNICA

Existe un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 4 semanas de duración en pacientes asmáticos mayores de 15 años de edad con rinitis alérgica estacional<sup>4</sup>. En este estudio se evalúa la eficacia de fluticasona nasal (n=291), montelukast (n=282) y placebo (n=290) en el control del asma y la rinitis alérgica estacional. Los pacientes controlaban su asma con fluticasona-salmeterol inhalado.

Para valorar la mejoría en la rinitis alérgica estacional se utilizó la variación a las dos semanas, respecto al nivel basal del índice de síntomas nasales diurnos totales (D-TNSS). Este índice tiene 400 puntos y los autores consideraron una diferencia entre tratamientos >25 puntos como estadísticamente significativa. No valoran la relevancia clínica de esta diferencia. Los tres grupos en tratamiento con fluticasona nasal, montelukast o placebo sufrieron una mejoría respecto al nivel basal, si bien la disminución provocada por fluticasona nasal (-99.1±5.8 siendo el valor basal 260.7±4.6) resultó ser estadísticamente mayor que la observada en el grupo de montelukast (-73.0±6.0, valor inicial 269.1±4.7) y por placebo (-60.7±5.8, valor inicial 260.5±4.5). La disminución provocada por montelukast resultó ser estadísticamente mayor que placebo.

Respecto al control del asma, en los tres grupos se observó mejoría respecto al nivel basal en el resultado primario (flujo espiratorio máximo), si bien no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Existe otro ensayo clínico controlado frente a placebo en el que también se evalúa montelukast en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes asmáticos mayores de 15 años de edad con rinitis alérgica estacional concomitante<sup>5</sup>. No se incluye ningún comparador activo. En este estudio se observa una ligera mejoría de montelukast en los síntomas diarios de rinitis respecto a placebo [- 0,12 (95% IC -0,18 a -0,06, p≤0,001) sobre una escala de 4 puntos (de 0 a 3) y con unos niveles basales de 1,75-1,77] que, si bien es estadísticamente significativa, podría no ser clínicamente relevante. Los pacientes incluidos en el estudio tenían asma leve a moderada y el **59% no recibían corticoides inhalados**. Esta población es algo distinta de la autorizada para utilizar montelukast en el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional (como terapia aditiva en pacientes no suficientemente controlados con corticoides inhalados y β<sub>2</sub>-agonistas a demanda). En el estudio no se definió el nivel de disminución de síntomas considerado clínicamente significativo.

En otro estudio de baja calidad metodológica (1 punto en la escala de Jadad), se comparó montelukast frente a budesonida (inhalada + nasal) en 12 pacientes con asma y rinitis alérgica estacional concomitante<sup>6</sup>. Si bien ambos medicamentos fueron mejores que placebo en el alivio de la inflamación de vías respiratorias bajas (medida a través del test de adenosina monofosfato), sólo budesonida mejoró los parámetros considerados en la inflamación de vías respiratorias altas (óxido nítrico exhalado y nasal). Ambos tratamientos mejoraron los síntomas oculares y síntomas totales de rinitis alérgica estacional si bien sólo budesonida mejoró significativamente los síntomas nasales y las escalas de actividad diaria.

Hay un metanálisis en el que se evalúa la eficacia de montelukast en el alivio de síntomas de rinitis alérgica estacional pero sin referencia al asma (indicación no aprobada)<sup>7</sup>. Esta revisión muestra que: montelukast es más eficaz que placebo y tiene una eficacia similar o ligeramente inferior a los antihistamínicos no sedantes, mientras que montelukast solo, o en combinación con antihistamínicos, es inferior a los corticoides nasales. Los autores concluyen que los corticoides nasales son el

tratamiento más eficaz y debería continuar siendo de elección en rinitis alérgica estacional. En esta revisión se incluyeron ensayos clínicos publicados hasta comienzos de 2003.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1,2</sup>

En los estudios en los que se evaluaba montelukast en rinitis alérgica estacional en pacientes con asma concomitante, montelukast fue bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, dolor de garganta y rash<sup>4,5</sup>. En estudios previos también se observó dolor abdominal con una frecuencia  $>1/100$  y  $<1/10$  (1). También se han notificado otros efectos adversos como fatiga, mareo o dispepsia<sup>1,2</sup>.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Se debe vigilar la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y sus regímenes de tratamiento evaluados.

### Embarazo y lactancia<sup>1</sup>

No hay estudios, por lo que sólo debe utilizarse si se considera claramente necesario.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Montelukast en pacientes asmáticos no controlados con corticoides inhalados y que tienen rinitis alérgica estacional concomitante:

**El tratamiento de elección en RINITIS ALÉRGICA ESTACIONAL moderada-severa son los corticoides nasales. Los antihistamínicos nasales son apropiados sobre todo para la congestión nasal, mientras que en la rinitis alérgica estacional leve pueden ser apropiados los antihistamínicos orales.**

Sólo existe un ensayo clínico en el que se compara montelukast con un corticoide nasal en el alivio de la rinitis alérgica estacional en pacientes asmáticos. En este estudio montelukast fue inferior a fluticasona nasal, resultado que coincide con una revisión sistemática en la que montelukast solo o junto con antihistamínicos, no se mostró superior a los corticoides nasales en rinitis alérgica estacional.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** Los comparadores son antihistamínicos orales y nasales y corticoides nasales.

### 1. Eficacia: INFERIOR A LOS CORTICOIDES NASALES

Montelukast se ha comparado frente a un corticoide nasal consiguiendo un alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional inferior al corticoide.

### 2. Seguridad: SIMILAR A LOS CORTICOIDES NASALES

Tanto montelukast como los corticoides nasales son fármacos que llevan años en el mercado, tienen un perfil de seguridad conocido y presentan efectos adversos leves.

### 3. Pauta: SIMILAR A LOS CORTICOIDES NASALES

Administración única diaria por vía oral o nasal

### 4. Coste: SUPERIOR

Montelukast tiene un coste por DDD superior al resto de los medicamentos utilizados en rinitis alérgica

## CONCLUSIÓN

Se valora la nueva indicación aprobada para montelukast 10 mg: En asmáticos mayores de 15 años en los que montelukast está indicado para asma persistente leve a moderada no controlada, montelukast puede también proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Hay un ensayo en pacientes con rinitis alérgica estacional y asma controlada con fluticasona-salmeterol inhalado en el que se compara montelukast con fluticasona nasal y placebo. Los tres grupos sufrieron una mejoría respecto al nivel basal de sintomatología de la rinitis alérgica, lo que se explica por la gran respuesta a placebo de esta patología.

Fluticasona nasal fue estadísticamente superior a montelukast y placebo en la reducción de los síntomas de rinitis. Montelukast resultó ser estadísticamente mejor que placebo.

En un reciente metanálisis de ensayos clínicos realizados en pacientes con rinitis alérgica estacional pero sin considerar la presencia o no de asma (indicación no aprobada), se observa que montelukast parece ser más eficaz que placebo y tiene una eficacia similar o incluso ligeramente inferior a los antihistamínicos no sedantes, mientras que montelukast solo, o en combinación con antihistamínicos, es inferior a los corticoides nasales. Estos resultados coinciden con los del ensayo clínico mencionado.

**Montelukast no está indicado en la rinitis alérgica estacional sin asma.**

**FRASE RESUMEN: Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección (corticoides nasales, antihistamínicos) por su superioridad respecto a montelukast.**

**CALIFICACIÓN:** No aporta nada nuevo

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Singulair 10 mg® (MSD).
2. DRUG Evaluations Monograph of "Montelukast". Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2006]).
3. Scottish Medicines Consortium. Montelukast. Summary of Recommendation No. 185/05. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/montelukast%20\\_Singulair\\_\(185-05\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/montelukast%20_Singulair_(185-05).pdf)
4. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. Chest 2005;128:1910-20
5. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20(10):1549-58.
6. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy. 2001; 31:616-24.
7. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2004;116:338-44.
8. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:182-91.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Nathan RA Chest 2005; 128:1910-20  (X) Financiado por GlaxoSmithKline	EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  Duración: 4 semanas Periodo de inclusión: 7-14 días en los que se debe demostrar que cumplen los requisitos de asma y RAE Objetivo: evaluar el efecto del tto de la rinitis en resultados de asma en pacientes con rinitis alérgica estacional y asma persistente	863 pacientes aleatorizados 805 finalizan el estudio Todos reciben fluticasona/ salmeterol inhalado (100/50mcg/12 horas) y además: <ul style="list-style-type: none"> <li>fluticasona nasal 200mcg/día (n= 291) ó</li> <li>Montelukast (Mk) 10mg/ día (n= 282) ó</li> <li>Placebo (n= 290)</li> </ul> <u>Criterios inclusión:</u> ≥15 años, RAE en ≥2 temporadas y asma persistente en tratamiento diario con fármacos durante ≥ 3 meses.	<u>Resultados principales:</u> Cambio sobre el Flujo Espiratorio Máximo (FEM) basal (consideran que hay diferencias si >20L/min de diferencia)  Cambio sobre el nivel de D-TNSS (síntomas nasales diurnos totales) basal a lo largo de las 2 semanas (0-400 puntos, consideran que hay diferencias estadísticamente significativas si >25 de diferencia)	Los tres grupos mejoran sobre el nivel basal, si bien no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos  Fluticasona: -99.1 (5.8) Mk: -73 (6.0) Placebo: -60.7 (5.8) Fluticasona es superior a montelukast y placebo (p≤0.001) Montelukast es superior a placebo (p≤0.048) Bien tolerado; RAM en 36% fluticasona, 40% Mk y 42% placebo. Más frecuentes Mk: cefalea (14%) y dolor de garganta (4%)	No se define el nivel de disminución de síntomas que se considerará clínicamente relevante. La diferencia entre fármacos en la reducción de D-TNSS si bien estadísticamente significativo, podría no ser clínicamente significativo. No indican el % de pacientes respondedores (por ej % de pacientes con una reducción del 50% en los síntomas) tal y como recomienda la EMEA.	<b>2 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleato apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0
Philip G Curr Med Res Opin 2004; 20:1549-58 (4) Financiado por Merck Research Laboratories	EC aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento.  Duración: 2 semanas (primavera y otoño)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Montelukast (Mk) 10mg/ noche (n= 415)</li> <li>Placebo (n= 416)</li> </ul> Tras periodo lavado de 3-5 días <u>Criterios inclusión:</u> 15 a 85 años y ≥1 año asma activo y ≥2 años RAE, (leve a moderada en los 3-5 días de periodo lavado) Nivel basal de síntomas diarios de rinitis (SDR): 1,75 -1,77	<u>Resultado principal:</u> nivel de SDR (media de síntomas nasales diurnos y síntomas nocturnos). El paciente cumplimenta un diario con 4 niveles de síntomas, de 0 a 3. <u>Otros resultados:</u> Síntomas oculares diurnos, cuestionario calidad vida de rinoconjuntivitis, evaluación global de rinitis alérgica y asma evaluados por el paciente y el médico, reducción del uso de β <sub>2</sub> de corta duración.	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>SDR:</u> Mk - 0,35 ( +0,48) Placebo: -0,24 ( + 0,46) Diferencia: -0,12 (IC - 0,18 a -0,06), p&lt;0,001.</li> <li>Similar mejora en síntomas nocturnos y diurnos.</li> <li>Mejoras también en endpoint 2<sup>os</sup></li> <li>En subgrupo de asma más grave más efecto, pero NS</li> <li>Bien tolerado; RAM en 11,8% Mk y 13% placebo. Más frecuentes Mk: Rash (1,2%) y cefalea (1%)</li> </ul>	Limitaciones: ausencia de comparador activo, Por lo menos el 59% no tomaban CI, por lo que no siguen indicación aprobada. No se define el nivel de disminución de síntomas que se considerará clínicamente relevante. La reducción en SDR si bien estadísticamente significativo, podría no ser clínicamente significativo  No indican el % de pacientes respondedores (por ej % de pacientes con una reducción del 50% en los síntomas) tal y como recomienda la EMEA.  Dos de los síntomas que evalúan síntomas nocturnos de RAE están	<b>3 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas:1 -Aleato apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Wilson AM Clin Exper Allergy 2001; 31:616-24 (5) Financiación pública	EC aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego, doble enmascaramiento, cruzado.  Duración: 2 semanas  Objetivo: Evaluar marcadores subrogados de inflamación de vías respiratorias altas y bajas.	Estudio cruzado. N=12 pacientes <b>Grupo 1 (n=6)</b> 1 semana lavado <u>Fase 1 (2 semanas):</u> Budesonida (BU) polvo seco 2 puffs de 200 mcg BU nasal 200 mcg Placebo de Mk 10mg  1 semana lavado <u>Fase 2 (2 semanas):</u> Placebo de BU polvo seco Placebo de BU nasal 200 mcg Mk 10mg  <b>Grupo 2 (n=6)</b> Fase 1 y 2 a la inversa  <u>Características población:</u> asma persistente leve y RAE, caída del 20% en test de provocación de adenosina. No antibióticos ni corticoides orales en 6 meses previos. No se conoce si se ajusta a indicación aprobada.	<u>Resultado principal:</u> test de adenosina monofosfato como marcador de inflamación de vías respiratorias bajas.  <u>Otros resultados:</u> Óxido nítrico (NO) exhalado y nasal como marcador de eficacia en vías respiratorias altas.  Espirometría, diario personal de resultados y síntomas.	Ambos tratamientos activos son mejores que placebo. BU es mejor que Mk. Se ve gran variación interindividual en Mk.  NO nasal y exhalado: Sólo BU significativamente mejor que placebo  Ambos tratamientos mejoran los síntomas oculares y síntomas totales de RAE si bien sólo BU afecta significativamente los síntomas nasales y las escalas de actividad diaria.	relacionados con control de asma. Sólo el 41% recibe corticoides inhalados: no se corresponde con que 90% >1 síntoma/semana, 60% > 2 síntomas/semana  Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• calidad metodológica escasa</li> <li>• Sólo 12 pacientes</li> <li>• el resultado principal no mide mejoría de RAE</li> <li>• No se ajusta a la indicación aprobada, solo 6 pacientes toman corticoides inhalados.</li> </ul>	<b>1 punto</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 0 -Aleato apropiada: 0 -Ciego apropiado: 0

BU: Budesonida  
CI: Corticoide inhalado  
Mk: Montelukast  
RAE: Rinitis Alérgica Estacional  
SABA: Beta Agonista de Corta duración de Acción  
SDR: Síntomas Diarios Rinitis

NOTAS:  
Alternativa dar CI + corticoide nasal por separado