



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Centro de Información del Medicamento

COLESEVELAM HIDROCLORURO

INTRODUCCIÓN

COLESEVELAM (COL) es una nueva resina de intercambio iónico para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. Como Colestiramina y Colestipol, fija los ácidos biliares impidiendo su reabsorción intestinal, pero a diferencia de éstas se presenta en forma de comprimidos.

INDICACIONES¹

COL está indicada, como tratamiento coadyuvante a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, para su empleo:

- **en monoterapia**, y reducir el colesterol total y el colesterol LDL (c-LDL), si las ESTATINAS (ESTA) son inapropiadas o no se toleran.
- **en combinación**:
 - con ESTA, y reducir adicionalmente el c-LDL, si las ESTA no consiguen un control adecuado.
 - con Ezetimiba (EZE), con o sin ESTA, en formas severas de hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar. Esta es una ampliación de las indicaciones iniciales para cuando con EZE+ESTA no se consiga el control adecuado o cuando las ESTA sean inadecuadas o no se toleren².

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis diaria recomendada de **COL en combinación** con ESTA, con o sin EZE, es de 4 a 6 comprimidos de 625 mg (2,50 a 3,75 g/día), administrados por vía oral una o dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 6 comprimidos.

La dosis diaria inicial de **COL en monoterapia** es de 6 comprimidos, también en una o dos tomas. La dosis máxima es de 7 comprimidos (4,375 g/d).

COL debe tomarse con una comida y líquido. Se puede administrar junto a ESTA y/o EZE. Pero los medicamentos con estrecho margen terapéutico, o aquellos de los que no se disponga información sobre su uso conjunto, deben administrarse 4 horas antes o después de COL.

No es necesario ajustar la dosis a pacientes con edad avanzada. Sin embargo, su seguridad y eficacia entre 0 y 17 años no está sólidamente establecida.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

En el intestino, COL (cargada positivamente) y los ácidos biliares (cargados negativamente) se unen, lo que impide la reabsorción de los segundos. Para compensarlo, se fomenta la transformación del colesterol hepático en ácidos biliares, lo que finalmente procura que los receptores LDL hepáticos incrementen la eliminación del c-LDL plasmático. En consecuencia, se reduce el c-LDL, aunque puede empeorar la hipertrigliceridemia.

COL es un polímero insoluble en agua y no hidrolizable por los enzimas digestivos. No se absorbe, por lo que se esperan niveles plasmáticos detectables. Se elimina por las heces.

EFICACIA CLÍNICA¹

La evaluación de la eficacia de **COL en monoterapia** se realizó a partir de 4 ensayos³⁻⁵, randomizados, doble ciego y controlados con Placebo (PLA), de corta duración (4-6 semanas), salvo uno de ellos (24 semanas⁵). En todos participaron pacientes ≥ 18 años y niveles de c-LDL ≥ 130 mg/dl y se excluyeron a aquellos con triglicéridos (TG) > 300 mg/dl. Los pacientes se sometieron a una dieta. La variable principal de eficacia fue el cambio en los niveles de c-LDL en ayunas.

En el ensayo de 24 semanas, 2,3 g/d ($\approx 3,5$ comprimidos) de COL procuraron una reducción en la variable principal del 9%, aunque la significación clínica en el descenso del c-LDL sólo se alcanzó con dosis de 3,8 a 4,5 g/d ($\approx 6-7$ comprimidos)⁵. Estas dosis máximas lograron un descenso del colesterol total del 7-10% y un crecimiento del c-HDL del 3% pero, al tiempo, aumentaron los TG entre el 9-10% (este incremento no se relacionó consistentemente con el aumento de la dosis)⁵.

La **combinación de COL+ESTA** se evaluó en 3 ensayos en fase II, paralelos, randomizados, doble ciego y controlados con PLA⁶⁻⁸. Las ESTA utilizadas fueron ATORVASTATINA 10 y 80 mg (ATO10 y ATO80, ésta última no se combinó con COL)⁶, SIMVASTATINA 10 y 20 mg (SIM10 y SIM20)⁷ y LOVASTATINA 10 mg (LOV10)⁸. Incluyeron pacientes con un c-LDL entre 160-220 mg/dl y TG < 300 mg/dl, que se sometieron a un periodo previo de lavado del tratamiento hipolipemiante y/o a una dieta entre 4-6 semanas. La variable principal de eficacia fue el cambio en los niveles de c-LDL en ayunas en los 3 ensayos.

Las combinaciones de COL (2,3 y 3,8 g/d)+ESTA fueron más eficaces que cada uno de los componentes aislados. En concreto, procuraron una reducción del c-LDL entre un 8-16% superior a las ESTA solas, salvo en el caso de ATO80. Los efectos negativos de COL sobre los TG no se confirmaron en ninguno de los tres ensayos, probablemente porque fueron compensados por los leves efectos positivos de las ESTA³.

Reducción media y % de reducción del c-LDL en los ensayos principales⁵⁻⁸.

Estudio (semanas)	Tto (n)	c-LDL mg/dl		
		Inicio	Cambio	% cambio
MONOTERAPIA				
48-301 (24) ⁵	PLA (88)	155	0	0
	COL 2,3 (99)	161	-14	-9
	COL 3,0 (91)	160	-19	-12
	COL 3,8 (95)	159	-24	-15
	COL 4,5 (94)	156	-28	-18
COL + ESTA				
48-205 (4) ⁶	PLA (19)	185	6	3
	COL 3,8 (16)	184	-22	-12
	ATO 10 (18)	182	-68	-38
	COL 3,8/ATO 10 (18)	187	-89	-48
	ATO 80 (20)	182	-96	-53
48-204 (6) ⁷	PLA (33)	184	-7	-4
	COL 2,3 (36)	186	-17	-8
	COL 3,8 (37)	198	-31	-16
	SIM 10 (35)	183	-48	-26
	SIM 20 (39)	180	-61	-34
	COL 2,3/SIM 10 (37)	191	-80	-42
37-203 (4) ⁸	COL 3,8/SIM 20 (34)	196	-80	-42
	PLA (26)	171	1	0
	COL 2,3 (29)	172	-13	-7
	LOV 10 (26)	168	-39	-22
	COL 2,3/LOV 10 (27)	174	-60	-34
COL 2,3/LOV 10 (23)	169	-53	-32	

Por último, la evaluación de **COL junto a EZE**, o en una **triple asociación con EZE+ESTA**, se realizó posteriormente con dos ensayos^{2,9,10}. El primero fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con PLA que estudió la eficacia de COL 3,8 g/d + EZE10 mg/d, frente a EZE sola, en 86 pacientes con hipercolesterolemia primaria sometidos previamente a un periodo de lavado de entre 4-8 semanas. A las 6 semanas COL+EZE procuró una reducción adicional del c-LDL del 11% respecto a EZE⁹.

El segundo ensayo estudió la adición de COL a una combinación de ESTA a dosis máxima + EZE, en pacientes con hipercolesterolemia familiar resistentes al tratamiento. A las 6 semanas, la suma de COL a la combinación descrita produjo una reducción adicional del c-LDL de un 11%, aunque solo un 9% de los pacientes alcanzó el objetivo de c-LDL < 100 mg/dl¹⁰.

COL no se ha comparado directamente con las resinas existentes en el mercado. Y aunque una comparación indirecta de la capacidad de todas ellas para reducir los lípidos no revela diferencia, la de COL es sensiblemente menor si se compara con las de las más antiguas cuando éstas se emplean a dosis máximas. Además, no ha demostrado beneficio alguno sobre la morbimortalidad cardiovascular.

EFFECTOS ADVERSOS¹

Las reacciones adversas relacionadas con COL más frecuentes (>10 %) fueron flatulencia, estreñimiento, seguidas de (10%> y >1%) vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, heces anómalas, náuseas, distensión abdominal, cefalea y aumento de triglicéridos. Aunque no existe una comparación directa con otros secuestradores de ácidos biliares, COL parece mostrar una menor incidencia de efectos adversos, pero a costa de una menor eficacia³.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

COL está contraindicada en caso de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, así como en obstrucción intestinal o biliar.

COL debe emplearse con precaución en pacientes con TG>3,4 mmol/l (≈300 mg/dl), con motilidad gastrointestinal alterada (disfagia, trastornos de la ingestión, trastornos graves de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática o cirugía mayor del tubo digestivo), con estreñimiento (si puede suponer un riesgo como en la cardiopatía coronaria o angina de pecho) o que presenten carencia de vitaminas liposolubles.

Se deben monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustar si es preciso su dosis cuando se emplee junto a COL. Además, COL reduce la absorción de vitamina K, por lo que se debe controlar a los pacientes en tratamiento anticoagulante (warfarina o acenocumarol).

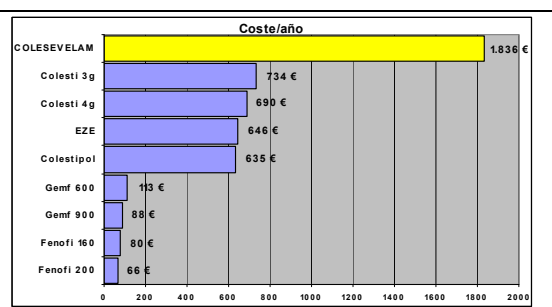
INTERACCIONES¹

COL, como las resinas existentes, puede alterar la biodisponibilidad de otros medicamentos que se administren concomitantemente. En concreto, reduce la absorción de gimepirida, glipizida, glibenclamida, levotiroxina, olmesartán y anticonceptivos orales, por lo que COL se debe administrar 4 horas después de cualquiera de ellos. En general, esta última precaución se debe adoptar ante el uso con COL de cualquier medicamento sobre el que no se disponga información suficiente al respecto.

CONCLUSIONES

- COL en monoterapia ha demostrado una eficacia muy modesta en el control de variables subrogadas como el c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia.
- COL en terapia combinada con ESTA ha demostrado su eficacia para reducir el c-HDL en aquellos pacientes que no habían tomado ESTA previamente. Los estudios en fase IV con pacientes en tratamiento con ESTA no confirmaron su eficacia.
- El perfil de reacciones adversas es comparable al de otros secuestradores de ácidos biliares. La menor incidencia de reacciones adversas se consigue a costa de una menor eficacia.
- COL se presenta en forma de comprimidos, que se pueden administrar una vez al día y, si se precisa, al mismo tiempo que las ESTA o EZE, lo que en su conjunto supone una ventaja para la adherencia al tratamiento frente a las resinas existentes. Pero deben administrarse entre 4 y 7 comprimidos lo que también puede comprometer dicha adherencia.
- Su coste es mayor que el de otras alternativas para conseguir reducciones de los lípidos sanguíneos, adicionales a las conseguidas por las ESTA, y entre dos y tres veces superior a las resinas existentes.
- **COL NO APORTA NADA AL ARSENAL TERAPÉUTICO** existente para reducir el c-LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria.

Principio activo	Presentación (PVP ^h)	DDD*	Coste/día	Coste/año
COLESEVELAM	CHOLESTAGEL® 625 mg 180 comp (150,91)	3,75	5,03	1836
Colestiramina	Efensol® 3 g 40 sobres (17,25)	14 g	2,01	735
	Resincolestiramina® 4 g 50 sobres (26,94)		1,89	688
Colestipol	Colestid® 5 g 30 sobres (13,003)	20 g	1,74	634
Fenofibrato	Fenofibrato 160 30 (5,25)	0,2 g	0,22	80
	Fenofibrato 200 30 (5,25)		0,18	64
Gemfibrozilo	Gemfibrozilo 900 mg 30 cáps (7,07)	0,9 g	0,24	86
	Gemfibrozilo 600 60 comp (9,43)		1,2 g	0,31
Ezetimiba	Absorcol®; Ezetrol® 10 mg 28 comp (49,43)	0,01 g	1,77	644



^h PVP: Fuente Nomenclator Digitalis junio 2012. *DDD: Dosis Diaria Definida. Disponibles en URL: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=C10AC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Cholestagel. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000512/WC500025680.pdf.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Variation European Public Assessment Report (EPAR) for Cholestagel. International non-proprietary name: Colesevelam. Procedure No: EMEA/H/C/000512/II/0014. EMEA 2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000512/WC500090126.pdf.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Scientific Discussion for European Public Assessment Report (EPAR) for Cholestagel. International non-proprietary name: Colesevelam. EMEA 2005. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000512/WC500025676.pdf.
4. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam Hydrochloride (Cholestagel). A New, Potent Bile Acid Sequestrant Associated With a Low Incidence of Gastrointestinal Side Effects. *Arch Intern Med.* 1999;159:1893-1900.

5. Insull W Jr, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:971-82.
6. Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis.* 2001;158:407-16.
7. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano M et al. Efficacy and safety of combination simvastatina and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2001;110:352-60.
8. Davidson MH, Toth P, Weiss S, McKenney J, Hunninghake D, Isaacsohn J, et al. Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* 2001;24:467-74.
9. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2191-200.
10. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, Durrington PN, et al. Colesevelam Added to Combination Therapy With a Statin and Ezetimibe in Patients With Familial Hypercholesterolemia: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Clin Ther.* 2010;32:615-25.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., de la Vega Díaz, J.F., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 687-12-003-7
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es>