



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


LINAGLIPTINA/METFORMINA

Onura eskasak pankrearako arriskuen aldean

Merkataritza-izena eta aurkezpenak:

▼ **JENTADUETO®** (Boehringer Ingelheim)

2,5 mg/1.000 mg, estalitako 60 pilula (65,57 €)

2,5 mg/850 mg, estalitako 60 pilula (65,57 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Medikua errezeta

Ebaluazio-data: 2013ko iraila

Merkaturatze-data: 2013ko urtarrila

Baimente-prozedura: Zentralizatu

2 motako diabetes mellitusa duten pazienteekin linagliptina/metformina konbinazioa dosi finkotan erabiltzea baimendu da: bai metformina-dosirik altuenak besterik ez erabiliz gluzemia kontrolatu ezin dutenekin, bai bi farmako horiek bereiz hartzen ari direnekin, bai bi farmakoak sulfonilurea batekin konbinatuz terapia hirukoitza hartzen ari direnekin. *2013ko abenduan, insulinarekin konbinatuz terapia hirukoitza ematearen aldeko irizpena eman zuen EMAk.*

Bi botikak dosi finkotan konbinatu edo osagaiak bereiz eman, haien bioekibalentzia frogatuta gelditu da, bai eta linagliptina 2,5 mg botikarena ere, dela bi dositan ematen dela, dela 5 mg-ko dosi bakarrean ematen dela. Plazeboa erabiliz egindako saiakuntza kontrolatuetan (bai terapia bikoitza erabiliz egindakoetan, bai terapia hirukoitza erabiliz egindakoetan), linagliptina 5 mg/24 h metforminarekin edo sulfonilurea batekin konbinatu edo metforminarekin eta sulfonilurea batekin konbinatu, HbA_{1c} mailak gutxi jaitsi ziren: - % 0,60 inguru.

Linagliptina + metformina konbinazioaren segurtasun-profila osagaiak bereiz dutenaren antzekoa da, eta, glimepirida + metformina konbinazioaren aldean, linagliptina + metformina konbinazioak hipogluzemia gutxiago eragiten ditu, eta pisua jaitsarazi ere egiten du. Linagliptinaren segurtasun-profila ez dago behar bezain zehaztuta, eta pankreatitis-arriskuarekin lotu izan da erabilera.

Linagliptina/metformina konbinazioa dosi finkotan hartzeak zenbait abantaila dakartza posologiaren aldetik, hala nola erosotasuna, baina haren kostua handiagoa da lehen aukerako beste tratamendu batzuen baino.

Eskura ditugun frogak kontuan hartuta, garbi dago linagliptina/metformina konbinazioa dosi finkotan emateko botika merkaturatu izanak ez duela ekarri abantailarik lehenetik eskura ditugun tratamenduen aldean eta, beraz, ez dela inolako aurrerapen terapeutikoa.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagolek Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Aragoiko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz esku-ragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIOA¹

Dieta eta kirola egitearekin batera, 2 motako diabetes mellitusa (DM2) duten helduen tratamendua: (i) metformina-dosirik altuenak besterik ez erabiliz kontrolatu ezin diren pazienteena eta bi farmako horiek (linagliptina eta metformina) bereiz hartzen ari direnena; eta (ii) bi farmakoak sulfonilurea batekin konbinatu eta terapia hirukoitza erabili behar dutenena, ezin direnean kontrolatu metformina eta sulfonilurea-dosirik altuena erabiliz. 2013ko abenduan, *intsulinarekin konbinatuz terapia hirukoitza ematearen aldeko irizpena eman zuen EMAk*.

Kontraindikazioak¹: zetoazidosi diabetikoa, koma diabetiko aurrekoa; giltzurrunetako gutxiegitasun neurrizko edo larria (kreatinina-argitzea: < 60 ml/min); giltzurrunetako funtzioa nahas dezaketen sintoma akutua (deshidratazioa, infekzio larriak, shocka), ehunetako hipoxia eragin dezaketen gaixotasun akutu edo kronikoak (bihotzeko gutxiegitasuna, arnasketarena, miokardio-infartua azkenaldian, shocka); gibelego gutxiegitasuna; intoxikazio etiliko akutua eta alkoholismoa.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA^{1,2}

Gomendatutako dosia pilula bat da, egunean bitan, otorduekin batera.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻¹⁰

Bi botikak dosi finkotan konbinatu edo osagaiak bereiz eman, haien bioeki-balentzia frogatuta gelditu da, bai eta linagliptina 2,5 mg botikarena ere, dela bi dositan ematen dela, dela 5 mg-ko dosi bakarrean ematen dela^{2,3}.

Linagliptina ebaluatzeko txostenak aztertu zituen linagliptina + metformina konbinazioaren ardatz-ikerketen emaitzak⁹. Laburbilduz, honako hauek dira:

- **Terapia bikoitza** erabili denean, plazebo + metformina konbinazioaren aldean, linagliptina + metformina konbinazioak - % 0,64 jaitsarazi ditu HbA_{1c} mailak. Glimepirida + metformina konbinazioaren aldean⁶, linagliptina + metformina konbinazioak ez zituen gutxiago jaitsarazi HbA_{1c} mailak, baina EMAk jo zuen ikerketa ez zegoela ondo diseinatuta hori frogatzeko eta eraginkortasun konparatua ezin zela ebaluatu ondo. Ez dago zuzeneko konparaziorik linagliptina + metformina konbinazioaren eta pioglitazona + metformina konbinazioaren artean, ezta linagliptina + metformina konbinazioaren eta beste gliptina + metformina konbinazio batzuen artean ere.
- **Terapia hirukoitza** erabili denean, metformina + sulfonilurea + plazeboaren aldean, linagliptina + metformina + sulfonilurea konbinazioak - % 0,62 jaitsarazi zituen HbA_{1c} mailak.

SEGURTASUNA

Linagliptina + metformina konbinazioaren segurtasun-profila beste gliptina + metformina konbinazio batzuenaren antzekoa da. Glimepirida + metformina konbinazioarekin zuzenean konparatuta, linagliptina + metformina konbinazioak hipogluzemia gutxiago eragin ditu: % 33 vs % 7. Era berean, gorputz-pisua jaitsarazi du: - 1,4 kg vs 1,3 kg⁶. Linagliptinaren segurtasun-profila ez dago behar adina zehaztuta. Gliptinen erabilera pankreatitis akutua eta hipersentiberatasun-erreakzio larriak (hala nola angioedema eta erreakzio anafilaktikoak) sortzeko arriskuarekin lotu izan da.

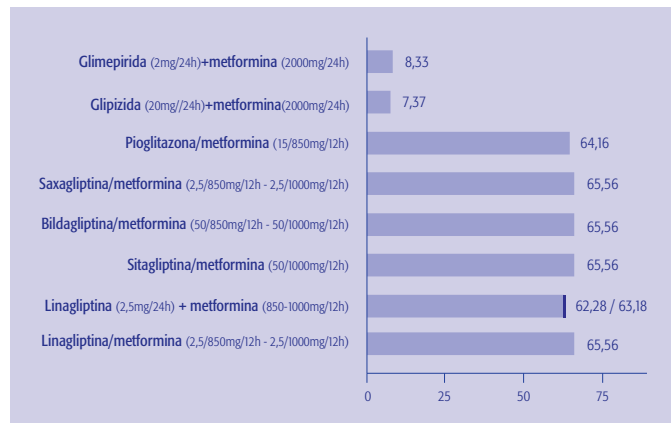
Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Haurdunaldia/edoskialdia:** Ezin da erabili.
- **Haurrak (18 urtetik beherakoak):** Ez da komeni erabiltzea.
- **Adineko pazienteak:** Kontuz erabili behar da. Komeni da giltzurrunetako funtzioa aldizka monitorizatzea. 80 urtetik gorakoekiko esperientzia klinikoa eskasa da².
- **Giltzurrunetako gutxiegitasun arina:** Ez da beharrezkoa dosia doitzea.

Erabiltzeko ohartarazpen eta neurri bereziak¹

- **Pankreatitisa:** Pazienteari garbi esan behar zaio zein diren pankreatitis akutuen sintoma nagusiak (arintzen ez den sabeleko min handia). Pazienteak pankreatitisa duela susmatzen badu, eten egin behar da tratamendua.
- **Azidosi laktikoa:** Konplikazio metaboliko hau oso arraroa da, baina larria. Metformina pilatzen denean gertatzen da, giltzurrunek nabarmenki huts egin dieten pazienteei batik bat.
- **Kirurgia:** Eten egin behar da tratamendua, baldin eta hurrengo 48 orduetara ebakuntza bat programatu bada eta anestesia osoa, espinala edo epidurala erabiliko bada.
- **Iododun kontraste-medioak:** Eten egin behar da tratamendua, proba egin baino lehen edo proba egiterakoan bertan. Egoera batean zein bestean, 48 ordu igarotakoan hasi behar da berriz tratamendua, giltzurrunetako funtzioa ebaluatu ondoren betiere.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 30 EGUNEAN



Bot Plus 2.0, 2013ko abendua.

TOKIA TERAPEUTIKAN

Praktika klinikoko gidek DM2 tratatzeko aholkatzen dutenez¹⁴, terapia bikoitza erabiltzen denean, gliptinak erabili daitezke sulfonilureen ordeztu baldin eta sulfonilureek kontraindikazioak badituzte, pazienteak ez baditu onartzen edo hipogluzemia izateko edo gizentzeko arrisku handia badago. Terapia hirukoitza erabiltzen denean, berriz, metformina + sulfonilurea konbinazioarekin batera erabili daitezke, gluzemia kontrolatu ezin denean eta paziente nabarmen gizentzeko arriskua dagoenean. Kanadako Agentziaren ustez¹⁵, oraindik ere sulfonilureak dira farmakorik eraginkorrenak kostuaren aldetik metforminarekin konbinatzeko. Agentziak onartu du DPP-4aren inhibitzaileek gutxiago gizenarazten dutela eta hipogluzemia-arrisku txikiagoa dakartela. Terapia hirukoitza bada¹⁶, berriz, NPH intulina du metformina eta sulfonilurearekin konbinatzeko farmakorik eraginkorrenatzen kostuaren aldetik. NICE gidak¹³ aipatzen du gliptinak sulfonilureekin konbinatzea, metforminak kontraindikazioak dituen arren, baita metformina + sulfonilurea konbinazioari erantzea ere, intulina onartzen ez denerako edo egokia ez denerako. Dioenez, komeni da gliptina uztea baldin eta sei hilabeteen HbA_{1c} mailak < % 0,5 jaisten badira.

Ez dakigu zer ondorio dituen linagliptina/metformina konbinazioak gaixotze- eta heriotza-tasetan, aldagai nagusia HbA_{1c} mailen aldakuntza izan baita eraginkortasun-saiakuntza guztietan, are jarraipen-epe luzeagoa zutenetan.

Plazebo bat erabiliz egindako saiakuntza kontrolatuetan (bai terapia bikoitza erabiliz egindakoetan, bai terapia hirukoitza erabiliz egindakoetan), linagliptina 5 mg/24 h metforminarekin edo sulfonilurea batekin konbinatu edo metforminarekin eta sulfonilurea batekin konbinatu, HbA_{1c} mailak gutxi jaitsi ziren: - % 0,60 inguru^{4,5}. Hipogluzemia-tasak baxuak (% 1,1) izan ziren², eta nabarmen igo ziren sulfonilureekin konbinatuta (% 22,7)⁵. Ez dago zuzeneko konparazio-lanik DPP-4aren beste inhibitzaile batzuei buruz.

Linagliptina/metformina konbinazioaren efektu kaltegarriak osagaiak bereiz dituztenen antzekoak dira. DPP-4aren inhibitzaileak merkaturatu ondoko datuek diotenez, pankreatitis akutua izateko nolabaiteko arriskua dakar erabilerak. Hala ere, EMAk ondorioztatu du ez dagoela baieztatzerik ea DPP-4aren inhibitzaileak eta GLP-1 peptidoaren analogoak pankreatiko minbizia izateko arriskua handitzearekin lotuta dauden¹¹. Linagliptina ez dirudi arrisku kardiobaskularra handitzearekin lotuta dagoenik, baina, segurtasun-profila zehazteko, CAROLINA ikerketa jarri dute martxan, arrisku kardiobaskular handiko pazienteekin².

Linagliptina monoterapiaren erabiltzen denean ez da beharrezkoa giltzurrunetako gutxiegitasun neurrizko edo larria dutenen dosia doitzea. Hala ere, hori ez da inongo onura metforminarekin konbinatuta erabiltzen denean, metforminak kontraindikazioak baititu kreatinina-argitzea < 60 ml/min denean.

Linagliptina/metformina konbinazioak abantaila bat izan dezake: aldi bakoitzean pilula gutxiago eman behar izatea. Kostua, ordea, askoz handiagoa da terapia bikoitza emateko konbinaziorik gomendatuenarena (sulfonilurea + metformina) baino.

Linagliptina/metformina konbinazioak abantailaren bat du posologiaren aldetik, hipogluzemia izateko arrisku txikiagoa dakar eta pisua jaitsarazten du, baina ez da frogatu eraginkortasun klinikoko handiagoa duenik, zalantza daude epe laburreko eta epe luzeko segurtasunari buruz eta kostua askoz handiagoa da beste aukera batzuen baino. Hori guztia kontuan izanik, linagliptina/metformina konbinazioak ez du inolako aurrerapen terapeutikorik eskaintzen DM2 tratatzeko.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude "INFORME DE EVALUACIÓN DE LINAGLIPTINA/METFORMINA" izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



LINAGLIPTINA/METFORMINA

Valorar escasos beneficios frente a posibles riesgos para el páncreas

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **JENTADUETO®** (Boehringer Ingelheim)

2,5 mg/1000 mg, 60 comp. recubiertos (65,57 €)

2,5 mg/850 mg 60 comp. recubiertos (65,57 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Septiembre 2013

Fecha de comercialización: Enero 2013

Procedimiento de autorización: Centralizado

La asociación a dosis fijas de linagliptina con metformina ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con ambos fármacos administrados por separado, y también en terapia triple en combinación con una sulfonilurea. *Diciembre 2013, dictamen positivo de la EMA: indicada en triple terapia en combinación con insulina.*

Se ha establecido la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la de linagliptina 2,5 mg administrada en dos dosis y en dosis única de 5 mg. En los ensayos controlados con placebo, tanto de doble terapia como de triple terapia, la asociación de linagliptina 5 mg/24 h a metformina o a sulfonilureas o a metformina+sulfonilurea se tradujo en un efecto modesto sobre el porcentaje de reducción de HbA_{1c} (en torno a -0,60%).

La asociación linagliptina+metformina presenta un perfil de seguridad similar al de sus componentes por separado, con una menor incidencia de hipoglucemias y una disminución de peso en comparación con glimepirida+metformina. El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido y su uso se ha asociado a riesgo de pancreatitis.

La asociación a dosis fijas linagliptina/metformina presenta como ventaja potencial la comodidad en la posología pero con un coste superior a otras alternativas de primera elección.

A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas linagliptina/metformina no aporta ventajas frente a las alternativas disponibles con anterioridad, por lo que no supone un avance terapéutico.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Aragón. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Indicado junto a dieta y ejercicio, para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2): (i) en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o en aquellos que ya estén siendo tratados con la combinación de linagliptina y metformina en comprimidos distintos; (ii) en combinación con una sulfonilurea (como terapia triple) cuando no estén adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. *Diciembre 2013, dictamen positivo de la EMA: indicado en triple terapia en combinación con insulina.*

Contraindicado en¹: cetoacidosis diabética, precoma diabético; insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min); cuadros agudos que puedan alterar la función renal (deshidratación, infección grave y shock), enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente y shock); insuficiencia hepática; intoxicación etílica aguda y alcoholismo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

La dosis es de 1 comprimido dos veces al día con las comidas.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁰

Se ha establecido la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la de linagliptina 2,5 mg administrada en dos dosis y en dosis única de 5 mg^{2,3}.

Los resultados de los estudios pivotaes de la asociación linagliptina/metformina ya fueron analizados en el informe de evaluación de linagliptina⁸ y se resumen a continuación:

- **En terapia doble**, linagliptina+metformina ha mostrado una reducción de la HbA_{1c} de -0,64% respecto a placebo+metformina. Frente a glimepirida+metformina⁶, linagliptina+metformina fue no inferior en la reducción de la HbA_{1c}, aunque la EMA consideró que este estudio no estaba bien diseñado para establecer la no-inferioridad por lo que no puede valorarse correctamente la eficacia comparada. No existe una comparación directa de linagliptina+metformina frente a pioglitazona+metformina ni tampoco frente a otras asociaciones de gliptinas+metformina.
- **En terapia triple**, linagliptina+metformina+sulfonilurea mostró una reducción de la HbA_{1c} de -0,62% respecto a placebo+metformina+sulfonilurea.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de linagliptina+metformina es similar a la asociación de otras gliptinas con metformina. En la comparación directa con glimepirida+metformina, linagliptina+metformina produjo menos hipoglucemias (33% vs 7%) y una disminución del peso corporal (-1,4 kg vs 1,3 kg)⁶. El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido. El uso de gliptinas se ha asociado al riesgo de aparición de pancreatitis aguda y de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas.

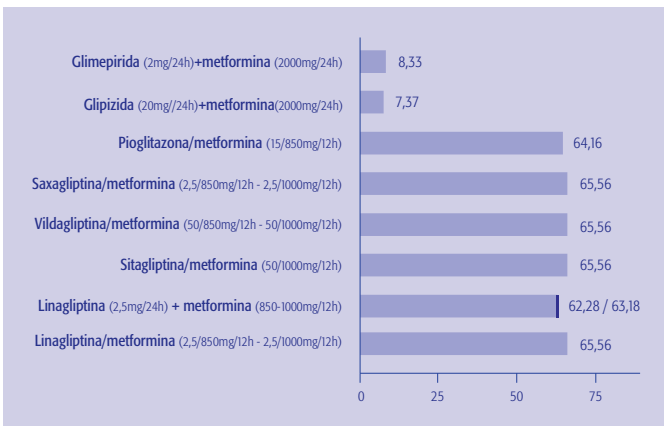
Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo/Lactancia:** no utilizar.
- **Población pediátrica (<18 años):** no se recomienda su uso.
- **Pacientes de edad avanzada:** utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar periódicamente la función renal. Experiencia clínica limitada en mayores de 80 años².
- **Insuficiencia renal leve:** no se requieren ajustes de dosis.

Advertencias y precauciones especiales de uso¹

- **Pancreatitis:** informar al paciente de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda (dolor abdominal grave y persistente). Si hay sospecha de pancreatitis, interrumpir el tratamiento.
- **Acidosis láctica:** complicación metabólica muy rara pero grave que se puede producir por acumulación de metformina principalmente en pacientes con fallo renal significativo.
- **Cirugía:** interrumpir el tratamiento 48 h antes de una cirugía programada con anestesia general, espinal o epidural.
- **Administración de medios de contraste yodados:** interrumpir el tratamiento antes o en el momento de realizar la prueba. En ambas situaciones, reanudar pasadas 48 h y únicamente después de haber evaluado la función renal.

COSTE TRATAMIENTO (€)/30 DÍAS



Bot Plus 2.0, diciembre 2013.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 en las guías de práctica clínica¹⁴ se considera que en terapia doble, las gliptinas son una de las alternativas a las sulfonilureas cuando estas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea cuando el control glucémico es insuficiente y puede producirse una ganancia de peso relevante. La Agencia Canadiense¹⁵ considera que las sulfonilureas siguen siendo los fármacos más coste-efectivos para asociarlos a metformina, reconociendo el menor incremento de peso y riesgo de hipoglucemias que presentan los inhibidores de la DPP-4; en triple terapia¹⁶ considera la insulina NPH como el fármaco más coste-efectivo para asociarlo a la combinación de metformina y sulfonilurea. La guía NICE¹³ incluye la asociación de gliptinas con sulfonilureas cuando metformina está contraindicada, así como la adición a la combinación metformina más sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. Recomienda suspender la gliptina si a los seis meses de tratamiento la reducción de la HbA_{1c} es < 0,5%.

No se conocen los efectos de la asociación linagliptina/metformina sobre la morbilidad-mortalidad ya que en todos los ensayos de eficacia la variable principal ha sido la variación de la HbA_{1c}, incluso en aquellos que se diseñaron con un seguimiento durante un periodo de tiempo más prolongado.

En los ensayos controlados con placebo, tanto de doble terapia como de triple terapia, la asociación de linagliptina 5 mg/24 h a metformina, a sulfonilureas o a metformina+sulfonilurea se tradujo en un efecto modesto sobre el porcentaje de reducción de HbA_{1c} (en torno a -0,60%)^{4,5}. Las tasas de hipoglucemias fueron bajas (1,1%)² y aumentaron considerablemente cuando se asociaron a sulfonilureas (22,7%)⁵. No se dispone de estudios de comparación directa con otros inhibidores de la DPP-4.

Los efectos adversos de la asociación linagliptina/metformina son similares a los de los componentes por separado. Los datos de post-comercialización de los inhibidores de la DPP-4 indican que existe un cierto riesgo de pancreatitis aguda asociada a su uso. No obstante, la EMA ha concluido que no puede confirmarse la relación de un aumento de riesgo de cáncer de páncreas asociado a los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido GLP-1¹¹. Linagliptina no parece asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular, pero para establecer su perfil de seguridad en este aspecto está en marcha el estudio CAROLINA en pacientes de alto riesgo cardiovascular².

Linagliptina en monoterapia no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave. Sin embargo, este posible beneficio no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina, al estar esta contraindicada cuando el aclaramiento de creatinina es <60 ml/min.

La asociación linagliptina/metformina presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos en cada toma; sin embargo, su coste es muy superior al de la combinación más recomendada como terapia doble, sulfonilurea+metformina.

Aunque la asociación linagliptina/metformina presenta alguna ventaja posológica, un menor riesgo de hipoglucemias acompañado de una disminución de peso, no ha demostrado superioridad en la eficacia clínica, presenta incertidumbres sobre su seguridad, a corto y a largo plazo, y tiene un coste muy superior a otras alternativas. Teniendo en cuenta todo lo anterior, la asociación linagliptina/metformina **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LINAGLIPTINA/METFORMINA en: www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es