



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



Nueva asociación:

ALISKIRENO/HIDROCLOROTIAZIDA

El aliskireno no es una primera opción ni en monoterapia ni en tratamiento combinado

Nombre comercial y presentación:

▲ Rasilez HCT® (Novartis)

aliskireno 150 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, 28 comprimidos (26,54 €)
aliskireno 150 mg/hidroclorotiazida 25 mg, 28 comprimidos (26,54 €)
aliskireno 300 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, 28 comprimidos (42,46 €)
aliskireno 300 mg/hidroclorotiazida 25 mg, 28 comprimidos (42,46 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa, almidón de trigo

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Septiembre 2010

Fecha de comercialización: Diciembre 2009

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE
TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La asociación aliskireno/hidroclorotiazida ha sido autorizada como tratamiento de segunda línea de la hipertensión arterial esencial (HTA) en adultos que no controlan adecuadamente su presión arterial con aliskireno o hidroclorotiazida en monoterapia, así como en los pacientes previamente tratados con aliskireno e hidroclorotiazida administrados concomitantemente a las mismas dosis que en la combinación y sí alcanzan los objetivos de presión arterial.

El aliskireno en monoterapia no presenta ventajas respecto a otros tratamientos antihipertensivos con mayor experiencia clínica; además, no se dispone de información relativa al efecto de aliskireno (en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida) sobre la morbilidad cardiovascular asociada a la HTA.

No se dispone de estudios comparativos de aliskireno/hidroclorotiazida frente a otras combinaciones antihipertensivas a dosis fijas, ni tampoco que evalúen su seguridad y eficacia a largo plazo.

La asociación de aliskireno con hidroclorotiazida (a dosis fijas o en preparados diferentes) ha mostrado una eficacia superior en la reducción de la presión arterial diastólica y una incidencia de efectos adversos similar a cada uno de sus componentes en monoterapia. Su eficacia y tolerabilidad parecen similares a las de otras asociaciones de hidroclorotiazida con otros antihipertensivos (irbesartan y amlodipino), también en preparados diferentes.

A la vista de la información disponible, no parece que la asociación aliskireno/hidroclorotiazida aporte ventajas frente a otras alternativas terapéuticas previamente disponibles para el tratamiento de la HTA, concretamente, frente a otras asociaciones de hidroclorotiazida con IECA a dosis fijas, para su administración en una dosis/día. Además, su coste es superior al de cualquiera de estas asociaciones.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Impotante mejora terapéutica: ***

Modesta mejora terapéutica: **

Aporta en situaciones concretas: *

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



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 y País Vasco. 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 APROBADAS^{1,2}

Tratamiento de la hipertensión esencial (HTA) en aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controla adecuadamente con aliskireno (AL) o hidroclorotiazida (HCT) en monoterapia, así como en sustitución de AL e HCT en pacientes previamente tratados con ambos principios activos concomitantemente a las mismas dosis que en la combinación, en los que se alcanzan los objetivos de presión arterial.

Está **contraindicado**¹ en: antecedentes de angioedema con AL, segundo y tercer trimestre de embarazo, lactancia, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, hipopotasemia refractaria, hipercalcemia y uso concomitante con inhibidores potentes de la gpP.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es un comprimido al día. Antes de cambiar a la asociación, se recomienda ajustar la dosis de cada uno de los componentes.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

No se dispone de datos sobre eficacia de AL en monoterapia ni asociado a HCT sobre la reducción de la morbimortalidad de la HTA. Tampoco se han publicado estudios comparativos de AL/HCT frente a otras combinaciones a dosis fijas de antihipertensivos considerados de primera línea.

En el informe de evaluación de la EMA se incluyen nueve estudios principales, con cerca de 9.000 pacientes, de entre 8 y 52 semanas, con el cambio en la presión arterial sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) como variable principal y en los que se comparó la combinación de AL e HCT (a dosis fijas o en preparados diferentes) frente a placebo, AL o HCT en monoterapia y frente a otros antihipertensivos: valsartan, irbesartan, lisinopril, ramipril o amlodipino, solos o asociados a HCT².

Dos de los estudios publicados se realizaron con la asociación a dosis fijas AL/HCT, en pacientes con HTA leve-moderada no controlados adecuadamente con AL 300 mg (n=880)⁵ o HCT 25 mg (n=722)⁶. En uno de ellos, a las 8 semanas de tratamiento, se observó una reducción de la PAD significativamente mayor en los grupos AL/HCT (300/25 mg) y AL/HCT (300/12,5 mg) frente a AL (300 mg): -3,58 mmHg (IC95% [-5,01, -2,15] p<0,001) y -3,12 mmHg (IC95% [-4,54, -1,70] p<0,001), respectivamente⁵. En el estudio comparativo frente a HCT en monoterapia, la reducción media de la PAD también fue significativamente mayor en los grupos AL/HCT (300/25 mg) y AL/HCT (150/25 mg) respecto al grupo HCT (25 mg): -5,94 mmHg (IC95% [-7,24, -4,63] p<0,001) y -3,73 mmHg (IC95% [-5,02, -2,43] p<0,001), respectivamente^{2,6}.

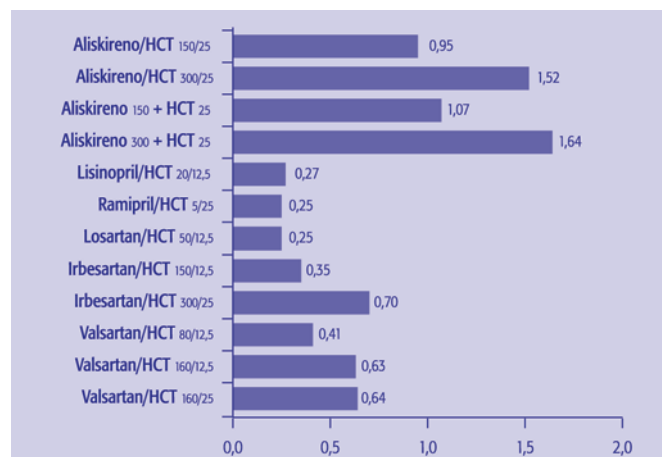
En otro estudio⁷ con 489 pacientes con HTA y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), la reducción en la PAD a las 8 semanas de tratamiento con respecto al valor basal fue 11,9 mmHg en el grupo AL+HCT (300+25 mg) frente a 7,9 mmHg en el grupo HCT 25 mg + placebo, siendo esta diferencia significativa (p<0,0001). Como objetivo secundario del estudio, se comparó la reducción de la PAS/PAD con AL+HCT frente a irbesartan+HCT, amlodipino+HCT e HCT+placebo (todos en preparados diferentes), no observándose diferencias significativas entre los grupos de terapia combinada: 15,8/11,9 vs 15,4/11,3 vs 13,6/10,3 vs 8,6/7,9.

SEGURIDAD

En los estudios clínicos realizados, la incidencia de efectos adversos observada en pacientes tratados con AL e HCT fue similar a la observada con cada uno de sus componentes en monoterapia y con irbesartan+HCT pero la incidencia de edema periférico fue algo inferior a la de amlodipino+HCT, mientras que la diarrea fue superior a la de ramipril+HCT. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados en dichos ensayos fueron: diarrea, nasofaringitis, cefalea, mareo, dolor de espalda, vértigo e hipercolesterolemia^{2,4-7}. Se han observado algunos efectos adversos graves como: angioedema, alteraciones hematológicas, hipo e hiperkalemia². A dosis elevadas el AL puede ocasionar hiperpla-

sia de la mucosa intestinal y tumores por lo que la EMA propone el seguimiento de los pacientes tratados con la asociación AL/HCT y la realización de estudios de seguridad a largo plazo².

COSTE (€)/DÍA



LUGAR EN TERAPEUTICA

Independientemente de los antihipertensivos utilizados como tratamiento inicial de la HTA, en aquellos pacientes en los que no se consigue un nivel de respuesta suficiente tras utilizar distintos antihipertensivos de forma secuencial en monoterapia, podrá recurrirse a las asociaciones de antihipertensivos⁸. La selección dependerá de las características y comorbilidades que presente cada paciente, pero se recomienda utilizar las asociaciones de los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia clínica y han mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, siendo la más indicada la de un diurético con un IECA⁹, aunque la combinación IECA/antagonista de calcio también se encuentra entre las asociaciones recomendadas¹⁰.

No se dispone de información relativa al efecto de AL (en monoterapia o asociado a HCT) sobre la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Tampoco hay estudios comparativos en los que se evalúe la asociación AL/HCT a dosis fijas frente a otras combinaciones antihipertensivas a dosis fijas ni tampoco que evalúen su seguridad y eficacia a largo plazo. Cabe señalar que el AL en monoterapia no presenta ventajas respecto a otros tratamientos antihipertensivos de eficacia y seguridad demostrada, con mayor experiencia clínica y que han mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular³.

La asociación de AL con HCT -en preparados a dosis fijas o administrados por separado- ha mostrado una eficacia superior en la reducción de la PAD y una incidencia de efectos adversos similar a cada uno de sus componentes en monoterapia. En uno de los estudios disponibles, la administración de AL+HCT, en preparados diferentes, presentó una eficacia y una tolerabilidad similares a irbesartan o amlodipino junto con HCT en preparados diferentes; si bien el amlodipino+HCT se asoció a mayor incidencia de edema periférico. Al comparar AL con ramipril con adición opcional de HCT, en el grupo ramipril+HCT se observó menor incidencia de diarrea.

A la vista de la información disponible, no parece que la asociación AL/HCT aporte ventajas en cuanto a su eficacia, seguridad o pauta frente a otras alternativas terapéuticas previamente disponibles para el tratamiento de la HTA y, concretamente, frente a otras asociaciones de HCT con IECA a dosis fijas, para administración en una dosis/día. Cabe señalar, además, que su coste es superior al de cualquiera de estas asociaciones.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE ALISKIRENO/HIDROCLOROTIAZIDA en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Ebaluazio txosten osoa:
www.osakidetza.euskadi.net



Elkarte berria:

ALISKIRENOA/HIDROKLOROTIAZIDA

Aliskirenoa ez da lehen aukera, ez monoterapian, ez eta tratamendu konbinatuan ere

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ Rasilez HCT® (Novartis)

aliskirenoa 150 mg/hidroklorotiazida 12,5 mg-ko 28 konprimitu (26,54 €)
aliskirenoa 150 mg/hidroklorotiazida 25 mg-ko 28 konprimitu (26,54 €)
aliskirenoa 300 mg/hidroklorotiazida 12,5 mg-ko 28 konprimitu (42,46 €)
aliskirenoa 300 mg/hidroklorotiazida 25 mg-ko 28 konprimitu (42,46 €)

Adierazi beharreko eszipientek: Laktosa, gari-almidoia
Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta
Ebaluazio-data: 2010eko iraila
Merkaturatze-data: 2009ko abendua
Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Aliskirenoa/hidroklorotiazida elkarte baimenduta dago oinarrizko hipertentsio arteriala (HTA) tratatzeko bigarren aukerako tratamendu gisa aliskirenoa edo hidroklorotiazida monoterapian erabilia presio arteriala ondo kontrolatzen ez duten helduetan, bai eta aurrez aliskirenoa eta hidroklorotiazida elkartarekin (aldi berean hartuta, konbinazioan duten dosi beretan) tratatu diren eta presio arterialaren helburuak lortzen dituzten pazienteetan ere.

Monoterapian erabilia, aliskirenoak ez du abantailarik hipertentsioaren aurka esperientzia kliniko handiagoa duten beste tratamenduen aurrean, eta, gainera, ez dago aliskirenoaren eraginari buruzko informaziorik (monoterapian, nahiz hidroklorotiazidarekin elkartuta) HTAri loturiko bihotz-hodietako morbiditatearen eta heriotza-tasaren inguruan.

Ez da egin ikerketarik aliskirenoa/hidroklorotiazida eta hipertentsioaren kontrako botiken beste konbinazio batzuk (dosi finkoetan) konparatzeko, ez eta epe luzera aliskirenoa/hidroklorotiazidaren segurtasuna eta eraginkortasuna baloratzeko ere.

Aliskirenoa eta hidroklorotiazida elkarreak (dosi finkoetan edo prestakin desberdinetan) osagai bakoitza monoterapian erabilia baino eraginkortasun handiagoa du presio arterial diastolikoa murrizteko, eta kontrako ondorioak antzekoak dira bi kasuetan. Haren eraginkortasuna eta jasangarritasuna, dirudienez, hidroklorotiazidaren eta beste hipertentsioaren kontrako botiken (irbesartana eta amlodipinoa) arteko beste elkarte batzuekin dituztenaren antzekoak dira, haiek ere prestakin desberdinetan hartuta alderatuz gero.

Dugun informazioa kontuan hartuta, ez dirudi aliskirenoa/hidroklorotiazida elkarreak abantailarik eskaintzen duenik HTA tratatzeko lehendik ditugun beste aukera terapeutikoekin alderatuta — zehazki, hidroklorotiazida eta AEBIren beste elkarte batzuekin (dosi finkoetan) alderatuta —, egunean dosi bat hartzen den kasuan. Gainera, elkarte horietako edozeinek baino kostu handiagoa du.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ?

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^{re} Teresa Santamarta, Luísa Ugedo.



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 eta Euskal Herriko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ERABILERA ONARTUAK^{1,2}

Oinarrizko hipertentsioa (HTA) tratatzea aliskirenoa (AL) edo hidroklorotiazida (HKT) monoterapiaren erabilita presio arteriala ondo kontrolatzen ez duten pazienteetan. ALen eta HKTren ordezt hartzeko ere onartuta dago, aurrez bi printzipio aktibo horiek aldi berean hartuta (konbinazioan duten dosi beretan) tratatu diren eta presio arterialaren helburuak lortzen dituzten pazienteetan.

Kontraindikatura¹ dago kasu hauetan: ALekin angioedema izan duten pazienteak; haurdunaldiko bigarren eta hirugarren hiruhilekoak; edoskitzaroa; giltzurrun-gutxiegitasun larria; gibel-gutxiegitasun larria; hipopotasemia errefraktarioa; hiperkaltzemia; Pgp-ren inhibitzaile indartsuekin aldi berean erabiltzea.

POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA¹

Gomendaturiko dosia eguneko konprimatu bat da. Botika-elkarre hartzeari erabaki aurretik, osagai bakoitzaren dosia doitzeari gomendatzen da.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁷

Ez dago daturik ALek (monoterapiaren nahiz HKTekin elkartuta) HTAri loturiko morbiditatea eta heriotza-tasa murrizteko duen eraginkortasunaren inguruan. Era berean, ez da argitaratu AL/HKT eta lehen aukerakotzat hartzen diren hipertentsioaren kontrako botiken beste konbinazio batzuk (dosi finkoetan) alderatzen dituen ikerketarik ere.

EMA erakundearen ebaluazio-txostenean bederatziz ikerketa nagusi jaso dira. Ikerketa horiek egiteko 9.000 paziente inguru hartu ziren, 8 eta 52 aste bitartean iraun zuten eta aldagai nagusia presio arterial sistolikoa (PAS) edo/eta diastolikoa (PAD) izan zen. ALen eta HKTren konbinazioa (dosi finkoetan edo prestakin desberdinetan) alderatu zen plazeboarekin, ALekin edo HKTekin (monoterapiaren) eta hipertentsioaren kontrako beste botika batzuekin: balsartana, irbesartana, lisinopirila, erramipirila eta amlodipinoia, bakarrik edo HKTekin konbinatuta².

Argitaratu diren ikerketetatik bi AL/HKT elkarrearekin (dosi finkoetan) egin ziren, HTA arina-moderatua zuten eta AL 300 mg (n=880)⁵ edo HKT 25 mg (n=722)⁶ erabilita ondo kontrolatzen ez ziren pazienteetan. Ikerketa horietako batean ikusi zen 8 aste-ko tratamenduaren ondoren PAD gehiago murriztu zela AL/HKT (300/25 mg) eta AL/HKT (300/12,5 mg) erabili zituzten taldeetan AL (300 mg) erabili zutenetan baino: -3,58 mmHg (KT %95 [-5,01, -2,15] p<0,001) eta -3,12 mmHg (KT %95 [-4,54, -1,70] p<0,001), hurrenez hurren⁵. Monoterapiaren erabiltzen den HKTekin konparatzeko eginiko ikerketan ere PAD gehiago murriztu zen, batez beste, AL/HKT (300/25 mg) eta AL/HKT (150/25 mg) erabili zituzten taldeetan HKT (25 mg) erabili zuen taldean baino: -5,94 mmHg (KT %95 [-7,24, -4,63] p<0,001) eta -3,73 mmHg (KT %95 [-5,02, -2,43] p<0,001), hurrenez hurren⁶.

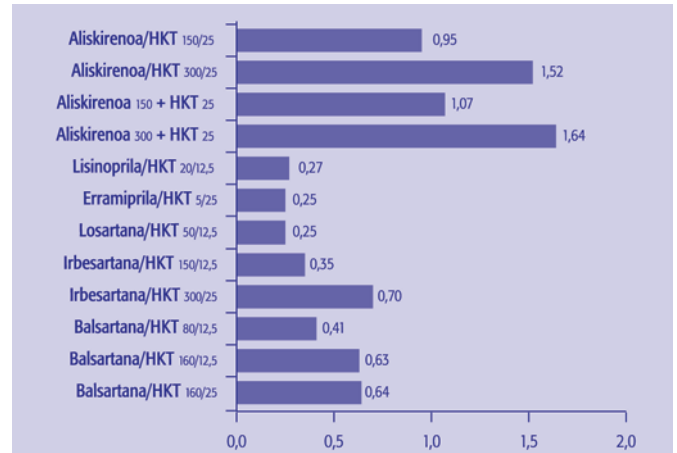
HTA eta obesitatea (GMI ≥ 30 kg/m²) zituzten 489 pazientekin eginiko beste ikerketa batean⁷, 8 aste-ko tratamenduaren ondoren, PAD 11,9 mmHg murriztu zen oinarrizko balioarekiko AL+HKT (300+25 mg) hartu zuen taldean, eta 7,9 mmHg HKT 25 mg + plazebo hartu zuen taldean; desberdintasun hori esanguratsua da (p<0,0001). Ikerketaren bigarren mailako helburu gisa, AL+HKT erabilita PAS/PAD zenbat murriztu zen aztertu zen, irbesartana+HKT elkarrearekin, amlodipinoia+HKT elkarrearekin eta HKT+plazebo elkarrearekin konparatuta (guztiak prestakin desberdinetan); ez zen ikusi desberdintasun nabarmenik terapia konbinatua hartu zuten taldeen artean: 15,8/11,9 vs 15,4/11,3 vs 13,6/10,3 vs 8,6/7,9.

SEGURTASUNA

Egin diren ikerketa klinikoetan, AL eta HKTekin tratatu ziren pazienteetan agertutako kontrako ondorioen kopurua eta osagai bakoitza monoterapiaren erabilita eta irbesartana+HKT elkarrearekin agertutako antzekoak izan ziren, baina gorputz-adarretako edema gutxiagotan gertatu zen amlodipinoia+HKT elkarrearekin baino, eta beherakoa, erramipirila+HKT elkarrearekin baino gehiagotan. Proba horietan gehien agertu ziren kontrako ondorioak hauek izan ziren: beherakoa, nasofaringitisa, zefalea, zorabioa, bizkarreko mina, bertigoa eta hiperkolesterolemia^{2,4-7}.

Kontrako zenbait ondorio larri ere antzeman dira: angioedema, asaldura hematologikoak, eta hipo eta hiperkalemia². Dosi altuetan hesteetako mukosaren hiperplasia eta tumoreak eragin ditzake ALek, eta, horregatik, AL/HKT elkarrearekin trataturiko pazienteen jarraipena eta epe luzeko segurtasunari buruzko ikerketak egitea proposatu du EMA erakundeak².

EGUNEKO KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA

HTA tratatzeko hasierako tratamendu gisa erabiltzen diren hipertentsioaren kontrako botikak edozein izanda ere, hipertentsioaren kontrako botika desberdinak bata besteari atzetik monoterapiaren erabilita behar adinako erantzunik lortzen ez den pazienteetan hipertentsioaren kontrako botiken elkarrekin erabili daitezke⁸. Elkarte bat edo beste aukeratu da paziente bakoitzaren ezaugarrien eta baterako erikortasunen arabera, baina gomendatzen da esperientzia klinikorik handiena duten eta bihotz-hodietako morbiditatea eta heriotza-tasa murrizten dutela frogatua duten botiken elkarrekin erabiltzea; gehien gomendatzen dena diuretiko bat AEBI batekin erabiltzea da⁹, baina AEBI/kaltzioaren antagonista bat elkarrekin ere gomendatzen diren elkarrekin artean dago¹⁰.

Ez dago informaziorik ALek (monoterapiaren edo HKTekin elkartuta) HTAri loturiko bihotz-hodietako morbiditatearen eta heriotza-tasan duen eraginari buruz. Era berean, ez da egin ikerketarik AL/HKT elkarrekin (dosi finkoetan) eta hipertentsioaren kontrako beste konbinazio batzuk (dosi finkoetan) konparatzeko, ez eta epe luzera duen segurtasuna eta eraginkortasuna baloratzeko ere. Esan behar da ALek, monoterapiaren, ez duela abantailarik eraginkortasuna eta segurtasuna bermatuak dituzten, esperientzia kliniko handiagoa duten eta bihotz-hodietako morbiditatea eta heriotza-tasa murrizten dutela frogatua duten hipertentsioaren kontrako beste tratamenduen aurrean³.

AL eta HKT elkarrekin (dosi finkoetan) duten prestakinetan edo banaka hartuta) osagai bakoitza monoterapiaren erabilita baino eraginkortasun handiagoa izan du PAD murrizteko, eta kontrako ondorioak antzera agertu dira bi kasuetan. Eskuragarri dauden ikerketetako batean, AL+HKT elkarrekin (prestakin desberdinetan hartuta) eraginkortasuna eta jasangarritasuna eta HKT+irbesartana elkarrearekin edo HKT+amlodipinoia elkarrearekin (prestakin desberdinetan) antzekoak izan ziren, baina amlodipinoia+HKT elkarrekin kasuan gehiagotan gertatu zen gorputz-adarretako edema. AL eta erramipirila alderatzean (HKT gehitzea aukerakoa da), ikusi zen erramipirila+HKT elkarrekin hartu zuten taldean gutxiagotan agertu zela beherakoa.

Dugun informazioa kontuan hartuta, ez dirudi AL/HKT elkarrekin abantailarik duenik, eraginkortasunari, segurtasunari eta jarraibideari dagokienez, HTA tratatzeko lehendik ditugun beste aukera terapeutikoekin konparatuta, eta zehazki, HKT eta AEBIren beste elkarrekin batzuekin (dosi finkoetan) konparatuta, eguneko dosi bat hartzen den kasuan. Esan behar da, gainera, elkarrekin horietako edozeinek baino kostu handiagoa duela.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE ALISKIRENO/HIDROCLOROTIAZIDA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>