

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NEBKLIQ (NEBIVOLOL + AMLODIPINA)

Tratamento da hipertensão essencial como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com nebivolol e amlodipina administrados concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas com comprimidos separados.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/01/2026

Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/01/2026

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Nebivolol + Amlodipina

Nome do medicamento: Nebkliq

Apresentações:

28 comprimidos revestidos por película, 5mg + 5mg, n.º registo: 5899919;

28 comprimidos revestidos por película, 5mg + 10mg, n.º registo: 5899927.

Classificação quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)

Titular da AIM: Menarini International Operations Luxembourg, S.A

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO:

Tratamento da hipertensão essencial como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com nebivolol e amlodipina administrados concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas com comprimidos separados.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento da hipertensão essencial como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com nebivolol e amlodipina administrados concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas com comprimidos separados.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento da hipertensão essencial como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com nebivolol e amlodipina administrados concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas com comprimidos separados.*

Face aos comparadores monocomponentes da associação de dose fixa (nebivolol e amlodipina), o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Avaliação e comentários à evidência submetida

O medicamento em avaliação é uma nova denominação comum internacional (DCI) de combinação fixa de substâncias ativas, cuja indicação terapêutica é para substituição dos monocomponentes em doentes já estabilizados com as mesmas dosagens e formas farmacêuticas equivalentes.

Os componentes isolados desta associação encontram-se comparticipados e comercializados, no mesmo escalão de comparticipação – Escalão B (69%).

As dosagens da associação são as mesmas que já se encontram comparticipadas para os monocomponentes:

- Nebivolol (5mg);
- Amlodipina (5mg e 10mg).

Avaliação da pertinência clínica

A hipertensão arterial (HTA) é uma das principais causas evitáveis de mortalidade e morbidade prematura. Estima-se que afete mais do que 150 milhões europeus, o que se traduz numa prevalência entre 30-45% dos indivíduos adultos. Em pessoas com mais de 60 anos regista-se uma prevalência superior a 60%.

Em Portugal, estima-se que a HTA afete entre 24% a 42% dos adultos. O tratamento da hipertensão arterial é iniciado em cerca de 70% desta população e destes, apenas cerca de 40% atingem valores de tensão arterial (TA) considerados controlados (TA<140/90 mmHg).

A combinação de medicamentos de diferentes classes pode ter efeitos aditivos ou sinérgicos e levar a uma maior redução da tensão arterial (TA) do que o aumento da dose de um único medicamento. A eficácia superior da terapêutica combinada na redução da TA é mediada, pelo menos em parte, pelo seu potencial em atingir múltiplas vias fisiopatológicas que contribuem para a TA alterada. Um benefício adicional da terapêutica combinada é o potencial de usar doses mais baixas de cada agente redutor de TA, o que pode reduzir os efeitos colaterais e melhorar a adesão à terapêutica, embora as evidências para essa hipótese tenham sido questionadas.

As principais classes de medicamentos, com evidências robustas para a redução de eventos cardiovasculares mediados pela TA, são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA), os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos (BCC), os diuréticos (tiazidas e diuréticos semelhantes a tiazidas, como hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida) e os betabloqueantes. As primeiras quatro classes terapêuticas de fármacos anti-hipertensores, anteriormente, mencionadas, são recomendados como opções de primeira linha para iniciar o tratamento da hipertensão na população em geral. Os betabloqueantes podem ser adicionados, preferencialmente, em circunstâncias como a presença de angina de peito, enfarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou para controlar a frequência cardíaca.

De acordo com as normas orientadoras internacionais, na maioria das situações, recomenda-se como primeira linha no tratamento farmacológico da hipertensão arterial o recurso a dois fármacos, um IECA ou ARA e BCC ou diurético. Em segunda linha, considera-se o recurso ao uso de três fármacos, um IECA ou ARA, um BCC e um diurético. Em casos de HTA resistente existirá a necessidade de inserção de um quarto medicamento e, dentro das opções a considerar, incluem-se os betabloqueantes. Assinala-se que os betabloqueantes poderão ser adicionados em qualquer linha de tratamento, desde que haja indicação específica para o seu uso.

Analisando-se os dados relativos à adoção de um estilo de vida saudável (deixar de fumar, perder peso, praticar exercício físico, entre outros) e à adesão à terapêutica prescrita, conclui-se que são preocupantes, uma vez que, em média, mais de 50% dos indivíduos abandonam a medicação e a alteração do estilo de vida apenas é atingida por uma percentagem igual ou inferior. As razões para a baixa adesão à terapêutica são multifatoriais e, segundo a OMS, os regimes terapêuticos complexos são uma das principais razões. No geral, a adesão à terapêutica é inversamente proporcional ao número de comprimidos a tomar e à frequência das tomas.

Efetou-se a avaliação do pedido relativo ao medicamento Nebkliq, uma combinação de dose fixa das substâncias ativas nebivolol (beta bloqueante) e amlodipina (BCC). Os dois fármacos estão em uso há bastante tempo, existindo uma ampla experiência clínica com cada um deles, quando utilizados isoladamente.

O medicamento Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina) é uma nova DCI, que se apresenta como pertinente do ponto de vista clínico. Esta associação medicamentosa demonstrou ser efetiva, segura e bem tolerada no tratamento da hipertensão arterial.

2. Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina) é uma associação de dose fixa indicada como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão arterial em doentes adultos que estejam adequadamente controlados com os monocomponentes isolados quando administrados concomitantemente e nas mesmas dosagens.

O medicamento em avaliação demonstrou equivalência terapêutica face aos monocomponentes nebivolol e amlodipina, isoladamente.

3. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Nebkliq (Nebivolol + Amlodipina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

4. Conclusões

O medicamento Nebkliq na indicação *tratamento da hipertensão essencial como terapia de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com nebivolol e amlodipina administrados*

concomitantemente no mesmo nível de dose da combinação, mas com comprimidos separados, demonstrou equivalência terapêutica face aos monocomponentes isolados.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

5. Referências bibliográficas

Relatório de Valor Terapêutico Acrescentado de Nebkqliq®, Menarini, 2025

Bangalore, S., Kamalakkannan, G., Parkar, S., & Messerli, F. H. (2007). Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, 120(8), 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>

CHMP. (2010). Guideline on the investigation of bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guidelineinvestigationbioequivalence-rev1_en.pdf

CHMP. (2016). Guideline for good clinical practice E6(R2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-goodclinicalpractice-e6r2-step-5_en.pdf

DGS. (2013). Direção-Geral da Saúde - Norma da Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma No 026/2011 de 29/09/2011. Atualizada a 19/03/2013.

ESC. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). In *European Heart Journal* (Vol. 45, Issue 38).

Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)

Fares, H., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J. (2016). Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*, 3(2), e000473. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000473>

Flora, G. D., & Nayak, M. K. (2019). A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current Pharmaceutical Design*, 25(38), 4063–4084. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190925163827>

Germino, F. W., Lin, Y., Pejović, V., & Bowen, L. (2012). Efficacy and tolerability of nebivolol: does age matter? A retrospective analysis of three randomized, placebo-controlled trials in stage I–II hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 6(5), 185–199. <https://doi.org/10.1177/1753944712459593>

Heisler, M., Wagner, T. H., & Piette, J. D. (2005). Patient Strategies to Cope with High Prescription Medication Costs: Who is Cutting Back on Necessities, Increasing Debt, or Underusing Medications? *Journal of Behavioral Medicine*, 28(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-2562-z>

INE. (2023). Dia Mundial da Saúde 2023. Instituto Nacional de Estatística. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=590409723&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt

INSA. (2019). Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. https://www.insa.min-saude.pt/wpcontent/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf

Iqbal, A. M., & Jamal, S. F. (2025). *Essential Hypertension*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

IQVIA. (2023). Nebivolol and amlodipine combination therapies well-established use - A Real World Evidence Study on IQVIA Databases in Italy, Germany, France, Hungary and Poland. IQVIA Solutions Italy S.r.l.

Jalander, D., Sandeep, K., Parameshwar, K., Ramakrishna, B., & Suresh, C. (2018). A Comparative clinical study on the Combination Therapy of Nebivolol/Amlodipine with Atenolol/Amlodipin in the management of hypertension. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(1), 38–44. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2018.4.1.7>

Lee, S.-A., Choi, H.-M., Park, H.-J., Ko, S.-K., & Lee, H.-Y. (2014). Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(3), 315. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.3.315>

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., & Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data

for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* (London, England), 360(9349), 1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)

Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

Melloni, C., Alexander, K. P., Ou, F.-S., Allen LaPointe, N. M., Roe, M. T., Newby, L. K., Baloch, K., Ho, P. M., Rumsfeld, J. S., & Peterson, E. D. (2009). Predictors of Early Discontinuation of Evidence-Based Medicine After Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 104(2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.013>

OCDE. (2021). Portugal. Perfil de saúde do país 2021. https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_pt_portuguese.pdf

Punzi, H. A. (2015). Combination therapy with nebivolol/amlodipine is superior to metoprolol/amlodipine in the control of cuff and 24-hr ambulatory blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 9(4), e24. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.03.058>

RCM Nebkliq. (2025). Resumo das Características do Medicamento - Nebkliq.

Selak, V., Elley, C. R., Bullen, C., Crengle, S., Wadham, A., Rafter, N., Parag, V., Harwood, M., Doughty, R. N., Arroll, B., Milne, R. J., Bramley, D., Bryant, L., Jackson, R., & Rodgers, A. (2014). Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*, 348(may27 11), g3318–g3318. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3318>

Seleme, V. B., Marques, G. L., Mendes, A. E. M., Rotta, I., Pereira, M., Júnior, E. L., & da Cunha, C. L. P. (2021). Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 21(2), 165–180. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00422-0>

Serra Lopes Pinto Santos, T. A., Cruz Ferreira, A., & Santiago, L. M. (2023). HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PORTUGAL – O CUSTO DO CONTROLO. *Revista Portuguesa De Hipertensão E Risco Cardiovascular*, 90, 20–28. <https://revistahipertensao.pt/index.php/rh/article/view/51>

- Sultan, E.-Z. M., Rabea, H., Elberry, A. A., & Mahmoud, H. B. (2022). Effect of Amlodipine/Nebivolol combination therapy on central BP and PWV compared to Amlodipine/Valsartan combination therapy. *The Egyptian Heart Journal*, 74(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00254-0>
- Taylor, A. A. (2004). Combination drug treatment of hypertension: Have we come full circle? *Current Cardiology Reports*, 6(6), 421–426. <https://doi.org/10.1007/s11886-004-0049-0>
- Thom, S., Poulter, N., Field, J., Patel, A., Prabhakaran, D., Stanton, A., Grobbee, D. E., Bots, M. L., Reddy, K. S., Cidambi, R., Bompont, S., Billot, L., & Rodgers, A. (2013). Effects of a FixedDose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*, 310(9), 918. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>
- Van Bortel, L. M., Fici, F., & Mascagni, F. (2008). Efficacy and Tolerability of Nebivolol Compared with Other Antihypertensive Drugs. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 8(1), 35–44. <https://doi.org/10.2165/00129784-200808010-00005>
- Van Zwieten, P. A. (1994). Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clinical Cardiology*, 17(9), III3–III6.
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Wanovich, R., Kerrish, P., & Gerbino, P. P. (2004). al. Compliance patterns of patients treated with two separated antihypertensive agents versus fixed dose combination therapy. *Am J Hypertens*, 17(5), 223A.
- Webster, R., Castellano, J. M., & Onuma, O. K. (2017). Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *The Lancet*, 389(10073), 1066–1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30558-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30558-5)
- Xie, L., Frech-Tamas, F., Marrett, E., & Baser, O. (2014). A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Current Medical Research and Opinion*, 30(12), 2415–2422. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.964853>