# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nebkliq 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película
Nebkliq 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Nebkliq 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película contém 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de cloridrato de nebivolol) e 5 mg de amlodipina (como 6,94 mg de besilato de amlodipina).
Cada comprimido de Nebkliq 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película contém 5 mg de nebivolol (como 5,45 mg de cloridrato de nebivolol) e 10 mg de amlodipina (como 13,9 mg de besilato de amlodipina).

Lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Nebkliq 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película:
Comprimidos amarelos, ovais, revestidos por película (comprimento 12 mm, largura 6 mm).

Nebkliq 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película:
Comprimidos brancos, ovais, revestidos por película com uma marca de quebra unilateral (comprimento12 mm, largura 6 mm).

A ranhura destina-se apenas para facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido por dia em dose única, de preferência no mesmo horário do dia. A combinação de dose fixa não é adequada para terapia inicial. Se for necessária uma mudança de posologia, a titulação deve ser feita com os componentes individuais.

Populações especiais

*Idosos*

Tendo em conta a experiência limitada em doentes acima de 75 anos, deve-se ter cautela e esses doentes devem ser monitorizados de perto.

*Insuficiência renal*
O ajuste da dose deve ser feito com os componentes individuais antes de mudar para a combinação fixa em caso de insuficiência renal leve a moderada. Alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável (ver secção 4.4).

*Insuficiência hepática*
Nebkliq é contraindicado em doentes com insuficiência hepática ou função hepática prejudicada.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de Nebkliq em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Desta forma, a utilização em crianças e adolescentes não é recomendado.

Modo de administração

Via oral.
Os comprimidos podem ser tomados com ou sem refeições.

## 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Insuficiência hepática ou comprometimento da função hepática
- Insuficiência cardíaca aguda
- Choque (incluindo choque criogénico)
- Episódios de descompensação da insuficiência cardíaca (também após enfarte agudo do miocárdio) que exijam administração intravenosa. Terapia inotrópica
- Síndrome do nódulo sinusal, incluindo bloqueio sinoatrial
- Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro graus (sem pacemaker)
- História de broncoespasmo e asma brônquica
- Feocromocitoma não tratado
- Acidose metabólica
- Bradicardia (frequência cardíaca < 60 bpm antes do início da terapia)
- Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg)
- Distúrbios circulatórios periféricos graves
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de alto grau)

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências e precauções especiais relacionadas a cada componente individual, conforme listado abaixo, aplicam-se à combinação fixa Nebkliq.

*Nebivolol*

*Anestesia*
A continuação do bloqueio beta reduz o risco de arritmias durante a indução e a intubação. Se o bloqueio beta for interrompido em preparação para a cirurgia, o antagonista beta-adrenérgico deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes.
Deve-se ter cuidado com certos anestésicos que causam depressão do miocárdio (ver secção 4.5). O doente pode ser protegido contra reações vagais pela administração intravenosa de atropina.

*Cardiovascular*
Em geral, os antagonistas beta-adrenérgicos não devem ser administrados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não tratada, a menos que sua condição tenha sido estabilizada.
Em doentes com doença cardíaca isquémica, o tratamento com um antagonista beta-adrenérgico deve ser interrompido gradualmente, ou seja, durante de 1 a 2 semanas. Se necessário, a terapia de substituição deve ser iniciada ao mesmo tempo, para evitar a exacerbação da angina de peito.
Os antagonistas beta-adrenérgicos podem induzir bradicardia: se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50 a 55 bpm em repouso e/ou o doente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a dosagem deve ser reduzida.

Antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução em doentes:
- com perturbações circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente), pois pode ocorrer agravamento dessas perturbações;
- com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao efeito negativo dos bloqueadores beta no tempo de condução;
- com angina de Prinzmetal devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por recetor alfa sem oposição: antagonistas beta-adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques anginosos.
A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de Classe I e com medicamentos anti-hipertensivos de ação central não é geralmente recomendada; para mais informações, consulte a secção 4.5.

*Metabólico/Endocrinológico*
O nebivolol não interfere os níveis de glucose em doentes diabéticos. Contudo, deve utilizar-se com precaução em doentes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações). Os betabloqueadores podem aumentar ainda mais o risco de hipoglicemia grave quando usados simultaneamente com sulfonilureias. Os doentes diabéticos devem ser aconselhados a monitorizar cuidadosamente os níveis de glicose no sangue. (ver a secção 4.5).
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas taquicardíacos no hipertireoidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

Respiratório
Em doentes com doenças pulmonares obstrutivas crónicas, os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a constrição das vias aéreas pode ser agravada.

*Outros*
Doentes com história de psoríase só devem tomar antagonistas beta-adrenérgicos após cuidadosa ponderação.
Os antagonistas beta-adrenérgicos podem aumentar a sensibilidade a alergenos e a gravidade das reações anafiláticas.

<u>Amlodipina</u>

*Estenose da válvula aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva*
Devido ao componente amlodipina do Nebkliq, assim como com outros vasodilatadores, é indicado especial precaução em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral, ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

*Insuficiência cardíaca*
Doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Em um estudo de longo prazo, controlado por placebo, de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca grave (NYHA III e IV), a incidência relatada de edema pulmonar foi maior no grupo amlodipina do que no grupo placebo. Bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade.

*Outros*

Como com qualquer agente anti-hipertensivo, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com doença cardíaca isquémica ou doença cerebrovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

*Insuficiência renal*
A amlodipina pode ser utilizada em tais doentes em doses normais. Alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão correlacionadas com o grau de comprometimento renal. A amlodipina não é dialisável.

Excipientes
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por unidade de dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi realizado qualquer estudo clínico que avalie as interações medicamentosas utilizando Nebkliq. As interações que foram identificadas em estudos com componentes individuais de Nebkliq (nebivolol ou amlodipina) podem ocorrer com Nebkliq. Com base nas características conhecidas do nebivolol e da amlodipina, não é esperada qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante entre os componentes individuais do Nebkliq.

Interações farmacocinéticas

*Efeitos de outros medicamentos sobre Nebkliq*
Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima CYP2D6, a administração concomitante com substâncias inibidoras desta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina, pode levar a níveis plasmáticos aumentados de nebivolol associados a um risco aumentado de bradicardia excessiva e acontecimentos adversos.
A administração concomitante de cimetidina aumentou os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A administração concomitante de ranitidina não afetou a farmacocinética do nebivolol. Desde que o nebivolol seja tomado durante as refeições e um antiácido entre as refeições, os dois tratamentos podem ser prescritos em simultâneo.
A combinação de nebivolol com nicardipina aumentou ligeiramente os níveis plasmáticos de ambos os medicamentos, sem alterar o efeito clínico. A administração concomitante de álcool, furosemida ou hidroclorotiazida não afetou a farmacocinética do nebivolol.

*Inibidores do CYP3A4:*
A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores da protease, antifúngicos azólicos, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas alterações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Existe um risco aumentado de hipotensão. Recomenda-se uma observação cuidadosa dos doentes e, por isso, pode ser necessário um ajuste da dose.

*Indutores do CYP3A4:*
Após a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de amlodipina pode variar. Assim sendo, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a regulação da dose tanto durante e após medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo rifampicina, hypericum perforatum).

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar em alguns doentes, resultando no aumento dos efeitos de redução da pressão arterial.

*Efeitos do Nebkliq noutros medicamentos*
O nebivolol não afeta a farmacocinética da varfarina.

Em estudos de interação clínica, a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

*Sinvastatina:* A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% da exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em doentes que tomam amlodipina a 20 mg por dia.

*Tacrolimus:* Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimus quando administrado concomitantemente com amlodipina. Para evitar a toxicidade do tacrolimus, a administração de amlodipina num doente tratado com tacrolimus requer a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimus e o ajuste da dose de tacrolimus quando apropriado.

*Inibidores do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR):* os inibidores de mTOR, como o sirolimus, o temsirolimus e o everolimus, são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores da mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição aos inibidores da mTOR.

*Ciclosporina:* Num estudo prospetivo em doentes renais transplantados, foi observado um aumento médio de 40% nos níveis mínimos de ciclosporina quando utilizada concomitantemente com amlodipina. A administração concomitante de Nebkliq com ciclosporina pode aumentar a exposição à ciclosporina. Monitorizar os níveis mínimos de ciclosporina durante a utilização concomitante e devem ser efetuadas reduções da dose de ciclosporina, conforme necessário.

Interações farmacodinâmicas
Os efeitos redutores da pressão arterial da amlodipina e do nebivolol somam-se aos efeitos redutores da pressão arterial de outros agentes anti-hipertensores.

As seguintes interações aplicam-se aos antagonistas beta-adrenérgicos em geral.

- Utilização concomitante não recomendada:

*Antiarrítmicos de classe I* (*quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona):* o efeito no tempo de condução auriculoventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo aumentado (ver secção 4.4).

*Antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil/diltiazem:* influência negativa na contratilidade e na condução auriculoventricular. A administração intravenosa de verapamil em doentes sob tratamento com bloqueadores beta pode levar a hipotensão profunda e bloqueio auriculoventricular (ver secção 4.4).

*Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):* a utilização concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca através de uma diminuição do tónus simpático central (redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, vasodilatação) (ver secção 4.4). A suspensão abrupta, especialmente se anterio rà descontinuação do bloqueador beta, pode aumentar o risco de "hipertensão de *rebound*".

- Utilização concomitante que requer precaução:

*Medicamentos antiarrítmicos de classe III (Amiodarona):* o efeito no tempo de condução auriculoventricular pode ser potenciado.

*Anestésicos – halogenados voláteis:* a utilização concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos e anestésicos pode reduzir a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão (ver secção 4.4). Regra geral, deve evitar-se a interrupção brusca do tratamento com bloqueadores beta. O anestesista deve ser informado quando o doente está a receber nebivolol.

*Insulina e antidiabéticos orais:* embora o nebivolol não afete os níveis de glucose, o uso concomitante pode mascarar alguns sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia). O uso concomitante de betabloqueadores com sulfonilureias pode aumentar o risco de hipoglicemia grave. (ver a secção 4.4).

*Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (adjuvante antineoplásico):* é provável que a utilização concomitante com anti-hipertensores aumente a queda da pressão arterial, pelo que a posologia do medicamento anti-hipertensivo deve ser ajustada adequadamente.

- Utilização concomitante a ter em consideração:

*Glicosídeos digitálicos:* o uso concomitante pode aumentar o tempo de condução auriculoventricular. Os ensaios clínicos com nebivolol não demonstraram qualquer evidência clínica de interação. O nebivolol não influencia a cinética da digoxina.

*Antagonistas do cálcio do tipo dihidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina):* a utilização concomitante pode aumentar o risco de hipotensão e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da função da bomba ventricular em doentes com insuficiência cardíaca.

*Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas*): o uso concomitante pode potenciar o efeito hipotensor dos bloqueadores beta (efeito aditivo).

*Anti-inflamatórios não esteróides (AINE):* não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.

*Agentes simpaticomiméticos:* a utilização concomitante pode contrariar o efeito dos antagonistas beta-adrenérgicos. Os agentes beta-adrenérgicos podem conduzir a uma atividade alfa-adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos alfa e beta-adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

O nebivolol não afeta a farmacodinâmica da varfarina.

Dantroleno (infusão): Em animais observa-se fibrilação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliémia após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a administração concomitante de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis de hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Nebkliq em mulheres grávidas.
Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva do Nebkliq (ver secção 5.3).
Nebkliq não é recomendado durante a gravidez.

*Nebivolol*

Os bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos apresentam efeitos farmacológicos que podem provocar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado a atraso no crescimento, morte intra-uterina, aborto ou parto prematuro. Podem ocorrer efeitos adversos (por exemplo, hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Se for necessário tratamento com bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos, os bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos seletivos, como o nebivolol, são preferíveis.
O nebivolol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário. Se o tratamento com nebivolol for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o

crescimento fetal devem ser monitorizados. Em caso de efeitos nocivos na gravidez ou no feto, deve ser considerado um tratamento alternativo. O recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado. São geralmente esperados sintomas de hipoglicemia e bradicardia nos primeiros 3 dias.

*Amlodipina*

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva a doses elevadas (ver secção 5.3). A utilização durante a gravidez só é recomendada quando não existe uma alternativa mais segura e quando a própria doença acarreta um maior risco para a mãe e para o feto.

Amamentação

Nebkliq não é recomendado durante a lactação.

*Nebivolol*

Estudos em animais demonstraram que o nebivolol é excretado no leite materno. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. A maioria dos bloqueadores beta, particularmente os compostos lipofílicos como o nebivolol e os seus metabolitos ativos, passam para o leite materno, embora numa extensão variável. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Por isso, as mães que recebem nebivolol não devem amamentar.

*Amlodipina*

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo lactente foi estimada com um intervalo interquartil de 3 – 7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina em crianças é desconhecido.

Fertilidade
Não existem dados clínicos sobre a fertilidade com a utilização de Nebkliq.

*Nebivolol*

O nebivolol não teve qualquer efeito na fertilidade do rato, exceto em doses várias vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, quando foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em ratos e ratinhos (ver secção 5.3). O efeito do nebivolol na fertilidade humana é desconhecido.

*Amlodipina*

Foram notificadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozóides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes relativamente ao potencial efeito da amlodipina na fertilidade. Num estudo em ratos, foram encontrados efeitos adversos na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do Nebkliq na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A amlodipina pode ter uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes sofrerem de tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode ser prejudicada.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas dos componentes individuais nebivolol e amlodipina em ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão resumidas na tabela abaixo.

Lista tabelada de reações adversas
Foram utilizadas as seguintes terminologias para classificar a ocorrência de efeitos indesejáveis:
Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100 a <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)
Raros (≥1/10 000 a <1/1.000)
Muito raros (<1/10 000)
Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

**Tabela 1: Visão geral das reações adversas com os componentes individuais de Nebkliq**

| **Sistema de classificação de órgãos MedDRA** | **Reações adversas** | **Frequência** | |
|---|---|---|---|
| | | **Nebivolol** | **Amlodipina** |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Leucopenia | - | Muito raros |
| | Trombocitopenia | - | Muito raros |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade a medicamentos | Desconhecido | Muito raros |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia | - | Muito raros |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Confusão | - | Raros |
| | Depressão | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| | Insónia | - | Pouco frequentes |
| | Alterações de humor (incluindo ansiedade) | - | Pouco frequentes |
| | Pesadelos | Pouco frequentes | - |
| Doenças do sistema nervoso | Tontura | Frequentes | Frequentes |
| | Disgeusia | - | Pouco frequentes |
| | Dor de cabeça | Frequentes | Frequentes (especialmente no início do tratamento) |
| | Hipertonia | - | Muito raros |
| | Hipoestesia | - | Pouco frequentes |
| | Parestesia | Frequentes | Pouco frequentes |
| | Neuropatia periférica | - | Muitos raros |
| | Sonolência | - | Frequentes |
| | Síncope | Muito raros | Pouco frequentes |
| | Tremor | - | Pouco frequentes |
| | Transtorno extrapiramidal | - | Desconhecido |
| Afeções oculares | Visão prejudicada | Pouco frequentes | - |
| | Perturbação visual (incluindo diplopia) | - | Frequentes |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Zumbido | - | Pouco frequentes |
| Cardiopatias | Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação auricular) | - | Pouco frequentes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Bradicardia | Pouco frequentes | - |
| | Insuficiência cardíaca | Pouco frequentes | - |
| | Enfarte do miocárdio | - | Muito raros |
| | Palpitações | - | Frequentes |
| | Condução AV lenta / bloqueio AV | Pouco frequentes | - |
| Vasculopatias | Hipotensão | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| | Rubor | - | Frequentes |
| | (aumento da) claudicação intermitente | Pouco frequentes | - |
| | Vasculite | - | Muito raros |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Broncospasmo | Pouco frequentes | - |
| | Tosse | - | Pouco frequentes |
| | Dispneia | Frequentes | Frequentes |
| | Rinite | - | Pouco frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal | - | Frequentes |
| | Hábitos intestinais alterados (incluindo diarreia e obstipação) | - | Frequentes |
| | Prisão de ventre | Frequentes | - |
| | Diarreia | Frequentes | - |
| | Boca seca | - | Pouco frequentes |
| | Dispepsia | Pouco frequentes | Frequentes |
| | Flatulência | Pouco frequentes | - |
| | Gastrite | - | Muito raros |
| | Hiperplasia gengival | - | Muito raros |
| | Náuseas | Frequentes | Frequentes |
| | Pancreatite | - | Muito raros |
| | Vómitos | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| Afeções hepatobiliares | Enzimas hepáticas aumentadas | - | Muito raros (principalmente consistente com colestase) |
| | Hepatite | - | Muito raros |
| | Icterícia | - | Muito raros |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Alopécia | - | Pouco frequentes |
| | Angioedema | Desconhecido | Muito raros |
| | Eritema multiforme | - | Muito raros |
| | Exantema | - | Pouco frequentes |
| | Dermatite esfoliativa | - | Muito raros |
| | Hiperidrose | - | Pouco frequentes |
| | Fotossensibilidade | - | Muito raros |
| | Prurido | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| | Psoríase agravada | Muito raros | - |
| | Púrpura | - | Pouco frequentes |
| | Irritação | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| | Descoloração da pele | - | Pouco frequentes |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | - | Muito raros |
| | Necrólise Epidérmica Tóxica | - | Desconhecido |
| | Urticária | Desconhecido | Pouco frequentes |
| | Inchaço no tornozelo | - | Frequentes |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | - | Pouco frequentes |
| | Dor nas costas | - | Pouco frequentes |
| | Cãibra muscular | - | Frequentes |
| | Mialgia | - | Pouco frequentes |
| Doenças renais e urinárias | Distúrbio de micção | - | Pouco frequentes |
| | Noctúria | - | Pouco frequentes |
| | Aumento da frequência urinária | - | Pouco frequentes |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Disfunção erétil | Pouco frequentes | Pouco frequentes |
| | Ginecomastia | - | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia | - | Frequentes |
| | Dor no peito | - | Pouco frequentes |
| | Fadiga | Frequentes | Frequentes |
| | Mal-estar | - | Pouco frequentes |
| | Edema | Frequentes | Muito frequentes |
| | Dor | - | Pouco frequentes |
| Exames complementares de diagnóstico | Diminuição de peso | - | Pouco frequentes |
| | Aumento de peso | - | Pouco frequentes |

Foram também notificadas as seguintes reações adversas com alguns antagonistas beta-adrenérgicos: alucinações, psicoses, confusão, extremidades frias/cianóticas, fenómeno de Raynaud, olhos secos e toxicidade óculo-mucocutânea do tipo practolol.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

## 4.9 Sobredosagem

Não há informação sobre sobredosagem com Nebkliq em humanos.

*Nebivolol*

*Sintomas*
Os sintomas de sobredosagem com bloqueadores beta são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e insuficiência cardíaca aguda.

*Tratamento*
Em caso de sobredosagem ou hipersensibilidade, o doente deve ser mantido sob estreita supervisão e tratado numa enfermaria de cuidados intensivos. Os níveis de glucose no sangue devem ser verificados. A absorção de quaisquer resíduos de medicamentos ainda presentes no trato gastrointestinal pode ser

evitada por lavagem gástrica e administração de carvão ativado e um laxante. Pode ser necessária respiração artificial. A bradicardia ou reações vagais extensas devem ser tratadas com a administração de atropina ou metilatropina. A hipotensão e o choque devem ser tratados com plasma/substitutos do plasma e, se necessário, catecolaminas. O efeito beta bloqueante pode ser neutralizado pela administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 µg/minuto, ou dobutamina, começando com uma dose de 2,5 µg/minuto, até que o efeito desejado seja obtido. Em casos refratários, a isoprenalina pode ser combinada com a dopamina. Se este também não produzir o efeito desejado, a administração intravenosa de glucagon 50 - 100 µg/kg i.v. pode ser considerado. Se necessário, a injeção deve ser repetida no prazo de uma hora, seguida - se necessário - de uma injeção i.v. infusão de glucagon 70 µg/kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento, pode ser inserido um pacemaker.

*Amlodipina*

*Sintomas*
Pode esperar-se que a sobredosagem com amlodipina conduza a vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal.

Foi relatado, raramente edema pulmonar não cardiogénico como consequência da sobredosagem com amlodipina que se pode manifestar com início tardio (24-48 horas após a toma) e requer ventilação apoio. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de fluidos) para manter a perfusão e a produção podem ser fatores precipitantes.

*Tratamento*
Se a ingestão for recente, pode ser considerada a lavagem gástrica. Em indivíduos saudáveis, a administração de carvão ativado imediatamente ou até 2 horas após a ingestão de amlodipina demonstrou reduzir substancialmente a absorção de amlodipina.

A hipotensão clinicamente significativa devido a uma sobredosagem requer um suporte ativo do sistema cardiovascular, incluindo uma monitorização cuidadosa da função cardíaca e pulmonar, a elevação das extremidades e a atenção ao volume de fluidos circulantes e à produção de urina. Um vasoconstritor pode ser útil na restauração do tónus vascular e da pressão arterial, desde que não haja qualquer contraindicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Como a amlodipina se liga fortemente às proteínas, a diálise provavelmente não traz benefícios.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada de cálcio; 3.4.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Seletivos cardíacos; 3.5.1 Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos. código ATC: C07FB12

O Nebkliq é uma combinação de um agente bloqueador beta seletivo, o nebivolol (como o cloridrato de nebivolol), e de um bloqueador dos canais de cálcio, a amlodipina (como o besilato de amlodipina). A combinação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em maior grau do que cada componente isoladamente.

*Nebivolol/Amlodipina*

Eficácia e segurança clínicas
Um estudo aberto e intervencionista de Fase IV (MEIN/21/AmNe-Hyp/001; estudo BOTTICELLI) avaliou a eficácia e segurança da combinação extemporânea de nebivolol 5 mg e amlodipina 5 mg ou

10 mg em doentes hipertensos cuja pressão arterial não foi controlada em monoterapia com ou bloqueador dos canais de cálcio. Após 8 semanas de tratamento, a combinação extemporânea proporcionou uma redução média estatisticamente significativa de -15,2 mmHg (± 8,32) e -24,2 mmHg (± 11,75) da pressão arterial diastólica e sistólica sentada, respetivamente, versus o valor inicial (ou seja, valores medidos após 4 semanas de monoterapia com nebivolol 5 mg ou amlodipina 5 mg). A combinação extemporânea de nebivolol 5 mg e amlodipina 5 mg ou 10 mg uma vez por dia foi segura e bem tolerada e em linha com o perfil de segurança bem conhecido das duas monoterapias.

*Nebivolol*

O nebivolol é um racemato de dois enantiómeros, o SRRR-nebivolol (ou d-nebivolol) e o RSSS-nebivolol (ou l-nebivolol). Combina duas atividades farmacológicas:
É um antagonista competitivo e altamente seletivo dos recetores beta: este efeito é atribuído ao enantiómero SRRR (enantiómero d).
Possui propriedades vasodilatadoras devido à interação com a via L-arginina/óxido nítrico.
Doses únicas e repetidas de nebivolol reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso e durante o exercício, tanto em indivíduos normotensos como em doentes hipertensos. O efeito anti-hipertensivo mantém-se durante o tratamento crónico.
Em doses terapêuticas, o nebivolol é desprovido de antagonismo alfa-adrenérgico.
Durante o tratamento agudo e crónico com nebivolol em doentes hipertensos, a resistência vascular sistémica diminui. Apesar da redução da frequência cardíaca, a redução do débito cardíaco durante o repouso e o exercício pode ser limitada devido ao aumento do volume sistólico. A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas em comparação com outros antagonistas dos recetores beta1 não foi totalmente estabelecida.
Em doentes hipertensos, o nebivolol aumenta a resposta vascular mediada pelo NO à acetilcolina (ACh), que está reduzida em doentes com disfunção endotelial.

Estudos *in vitro* e *in vivo* em animais demostraram que o nebivolol não tem atividade simpaticomimética intrínseca.
Estudos *in vitro* e *in vivo* em animais demonstraram que em doses farmacológicas o nebivolol não apresenta ação estabilizadora da membrana.
Em voluntários saudáveis, o nebivolol não tem efeito significativo sobre a capacidade máxima de exercício ou o tempo de resistência ao exercício.
As evidências pré-clínicas e clínicas disponíveis em doentes hipertensos não demonstraram que o nebivolol tenha um efeito prejudicial na função eréctil.

*Amlodipina*

O componente amlodipina do Nebkliq é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe o influxo transmembranar de iões de cálcio através dos canais do tipo L dependentes do potencial para o coração e músculo liso. Dados experimentais indicam que a amlodipina liga-se aos locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, com maior efeito nas células do músculo liso vascular do que nas células do músculo cardíaco. O efeito anti-hipertensivo da amlodipina deriva de um efeito relaxante direto sobre o músculo liso arterial, o que leva a uma diminuição da resistência periférica e, portanto, da pressão arterial.

Em doentes hipertensos, a amlodipina provoca uma redução duradoura e dose-dependente da pressão arterial. Não houve evidência de hipotensão na primeira dose, de taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou de hipertensão *rebound* após interrupção abrupta da terapêutica.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com hipertensão, a amlodipina produz uma redução eficaz da pressão arterial nas posições de deitado, sentado e de pé. O uso crónico de amlodipina não está associado a alterações significativas da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolaminas. Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina reduzem a resistência vascular renal e aumentam a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo, sem alterar a fração de filtração ou a proteinúria.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi realizado um estudo de bioequivalência em voluntários saudáveis para comparar Nebkliq comprimidos revestidos por película de 5 mg + 5 mg e 5 mg + 10 mg versus os dois agentes únicos administrados em combinação extemporânea, demonstrando bioequivalência em termos de parâmetros AUC e Cmáx.

Absorção

Ambos os enantiómeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral. A absorção do nebivolol não é afetada pelos alimentos; o nebivolol pode ser administrado com ou sem refeições.

A biodisponibilidade oral do nebivolol é em média de 12% nos metabolizadores rápidos e é praticamente completa nos metabolizadores lentos. No estado estacionário e para a mesma dose, a concentração plasmática máxima de nebivolol inalterado é cerca de 23 vezes superior nos metabolizadores fracos do que nos metabolizadores extensos. Quando se considera o fármaco inalterado mais os metabolitos ativos, a diferença nas concentrações plasmáticas máximas é de 1,3 a 1,4 vezes. Devido à variação das taxas de metabolismo, a dose de nebivolol deve ser sempre ajustada às necessidades individuais do doente: os metabolizadores fracos podem, por isso, necessitar de doses mais baixas.

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida, com níveis sanguíneos máximos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%.

A absorção da amlodipina não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos.

Distribuição

No plasma, ambos os enantiómeros do nebivolol ligam-se predominantemente à albumina.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 98,1% para o SRRR-nebivolol e de 97,9% para o RSSS-nebivolol.

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg para a amlodipina. Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidroxi-metabolitos ativos. O nebivolol é metabolizado por hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucoronidação; além disso, são formados glucuronidos dos hidroxi-metabólitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado pelo CYP2D6 dependente do polimorfismo oxidativo genético.

A amlodipina é extensamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, sendo 10% do composto original e 60% dos metabolitos excretados na urina.

Eliminação

Nos metabolizadores rápidos, o tempo de semi-vida de eliminação dos enantiómeros do nebivolol é em média de 10 horas. Nos metabolizadores lentos, são 3 a 5 vezes mais longa. Nos metabolizadores rápidos, os níveis plasmáticos do enantiómero RSSS são ligeiramente superiores aos do enantiómero SRRR. Nos metabolizadores lentos, esta diferença é maior. Nos metabolizadores rápidos, a semi-vida de eliminação dos hidroxi-metabolitos de ambos os enantiómeros é em média de 24 horas e é cerca de duas vezes mais longa nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos) os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos em 24 horas para o nebivolol e em poucos dias para os hidroxi-metabolitos.

Uma semana após a administração, 38% da dose é excretada pela urina e 48% pelas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose.

A semi-vida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas para a amlodipina e é consistente com a administração uma vez por dia.

Linearidade

As concentrações plasmáticas de nebivolol são proporcionais à dose entre 1 e 30 mg. A farmacocinética do nebivolol não é afetada pela idade. A amlodipina apresenta características farmacocinéticas lineares relacionadas com a dose e, no estado estacionário, existem flutuações relativamente pequenas nas concentrações plasmáticas ao longo de um intervalo posológico.

Populações especiais
*Farmacocinética no idoso:*
O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e mais jovens. A depuração da amlodipina tende a diminuir, resultando em aumentos da AUC e da semivida de eliminação nos idosos.

*Farmacocinética na disfunção renal:*
As alterações da concentração plasmática da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de compromisso renal. Nestes doentes, a amlodipina pode ser administrada na posologia normal. A amlodipina não é dialisável.

*Farmacocinética na disfunção hepática:*
Estão disponíveis dados clínicos muito limitados relativamente à administração de amlodipina em doentes com compromisso hepático. Os doentes com insuficiência hepática apresentam uma depuração diminuída da amlodipina, resultando numa semi-vida mais longa e num aumento na AUC de aproximadamente 40-60%.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais sobre a associação nebivolol/amlodipina.

*Nebivolol*

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os efeitos adversos na função reprodutiva só foram registados em doses elevadas, excedendo em várias vezes a dose humana máxima recomendada (ver Secção 4.6).

*Amlodipina*

*Toxicologia reprodutiva*
Estudos reprodutivos em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, uma duração prolongada do trabalho de parto e uma diminuição da sobrevivência das crias em dosagens aproximadamente 50 vezes superiores à dosagem máxima recomendada para humanos com base em mg/kg.

*Comprometimento da fertilidade*
Não se verificou qualquer efeito na fertilidade dos ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose humana máxima recomendada de 10 mg por mg/m2 base). Num outro estudo com ratos, no qual ratos machos foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias numa dose comparável à dose humana baseada em mg/kg, foram encontradas diminuições da hormona folículo-estimulante e da testosterona no plasma, bem como diminuições na densidade do esperma e no número de espermátides maduras e células de Sertoli.

*Carcinogénese, mutagénese*
Não há evidência de efeito genotóxico e carcinogénico da amlodipina.

# 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
- Celulose microcristalina, tipo 101
- Croscarmelose sódica
- Amido de milho
- Hipromelose, tipo 2910

- Polissorbato 80
- Sílica coloidal anidra
- Estearato de magnésio

Revestimento:
OPADRY® 02B220019 Amarelo, para Nebkliq 5 mg/5 mg, composto por:
- Hipromelose
- Dióxido de titânio (E171)
- Macrogol 400
- Óxido de ferro amarelo (E172)

OPADRY® Y-1-7000 Branco, para Nebkliq 5 mg/10 mg, composto por:
- Hipromelose
- Dióxido de titânio
- Macrogol 400

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

24 meses

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são fornecidos em blisters (blister de PVC/PVDC-Al ou OPA/AL/PVC-AL, abreviado como AL-AL).
Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84 e 90 comprimidos revestidos por película.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luxembourg,
Luxembourg

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nebkliq 5 mg + 5 mg comprimidos revestidos por película
Nº de registo: 5899919 – 28 comprimidos, 5 mg/ 5 mg, blisters de PVC/PVDC-AL

Nebkliq 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Nº de registo: 5899927 – 28 comprimidos, 5 mg/10 mg, blisters de PVC/PVDC-AL

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho de 2025