

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BYSTOLIC safely and effectively. See full prescribing information for BYSTOLIC tablets.

BYSTOLIC® (nebivolol) tablets
Initial U.S. Approval: 2007

INDICATIONS AND USAGE

BYSTOLIC is a beta-adrenergic blocking agent indicated for the treatment of:

- Hypertension (1.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Can be taken with and without food. Individualize to the needs of the patient and monitor during up-titration. (2)

- Hypertension: Most patients start at 5 mg once daily. Dose can be increased at 2-week intervals up to 40 mg. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 2.5, 5, 10, 20 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe bradycardia (4)
- Heart block greater than first degree (4)
- Patients with cardiogenic shock (4)
- Decompensated cardiac failure (4)
- Sick sinus syndrome (unless a permanent pacemaker is in place) (4)
- Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh >B) (4)
- Hypersensitive to any component of this product (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Acute exacerbation of coronary artery disease upon cessation of therapy: Do not abruptly discontinue (5.1)
- Diabetes: Monitor glucose as β -blockers may mask symptoms of hypoglycemia (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (6.1):

- Headache, fatigue

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, Contact Forest Laboratories, Inc., at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP2D6 enzyme inhibitors may increase nebivolol levels (7.1)
- Reserpine or clonidine may produce excessive reduction of sympathetic activity. (7.2)
- Both digitalis glycosides and β -blockers slow atrioventricular conduction and decrease heart rate. Concomitant use can increase the risk of bradycardia. (7.3)
- Verapamil- or diltiazem-type calcium channel blockers may cause excessive reductions in heart rate, blood pressure, and cardiac contractility. (7.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION AND FDA approved patient labeling.

REVISED February 2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hypertension

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Hypertension

2.2 Subpopulations

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4. CONTRAINDICATIONS

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Abrupt Cessation of Therapy

5.2 Angina and Acute Myocardial Infarction

5.3 Bronchospastic Diseases

5.4 Anesthesia and Major Surgery

5.5 Diabetes and Hypoglycemia

5.6 Thyrotoxicosis

5.7 Peripheral Vascular Disease

5.8 Non-dihydropyridine Calcium Channel Blockers

5.9 Use with CYP2D6 Inhibitors

5.10 Impaired Renal Function

5.11 Impaired Hepatic Function

5.12 Risk of Anaphylactic Reactions

5.13 Pheochromocytoma

6. ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

6.2 Laboratory Abnormalities

6.3 Postmarketing Experience

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP2D6 Inhibitors

7.2 Hypotensive Agents

7.3 Digitalis Glycosides

7.4 Calcium Channel Blockers

8. USE IN SPECIFIC PATIENT POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Labor and Delivery

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Heart Failure

10. OVERDOSAGE

11. DESCRIPTION

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Pharmacokinetics in Special Populations

12.5 Drug-Drug Interactions

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14. CLINICAL STUDIES

14.1 Hypertension

16. HOW SUPPLIED

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Patient Advice

17.2 FDA-Approved Patient Labeling

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hypertension

BYSTOLIC is indicated for the treatment of hypertension [see *Clinical Studies* (14.1)]. BYSTOLIC may be used alone or in combination with other antihypertensive agents [see *Drug Interactions* (7)].

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Hypertension

The dose of BYSTOLIC must be individualized to the needs of the patient. For most patients, the recommended starting dose is 5 mg once daily, with or without food, as monotherapy or in combination with other agents. For patients requiring further reduction in blood pressure, the dose can be increased at 2-week intervals up to 40 mg. A more frequent dosing regimen is unlikely to be beneficial.

Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (CrCl less than 30 mL/min) the recommended initial dose is 2.5 mg once daily; titrate up slowly if needed. BYSTOLIC has not been studied in patients receiving dialysis [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

Hepatic Impairment

In patients with moderate hepatic impairment, the recommended initial dose is 2.5 mg once daily; titrate up slowly if needed. BYSTOLIC has not been studied in patients with severe hepatic impairment and therefore it is not recommended in that population [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

2.2 Subpopulations

Geriatric Patients

It is not necessary to adjust the dose in the elderly [see *use in Specific Populations* (8.5)].

CYP2D6 Polymorphism

No dose adjustments are necessary for patients who are CYP2D6 poor metabolizers. The clinical effect and safety profiles observed in poor metabolizers were similar to those of extensive metabolizers [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BYSTOLIC is available as tablets for oral administration containing nebivolol hydrochloride equivalent to 2.5, 5, 10, and 20 mg of nebivolol.

BYSTOLIC tablets are triangular-shaped, biconvex, unscored, differentiated by color and are engraved with "FL" on one side and the number of mg (2 ½, 5, 10, or 20) on the other side.

4. CONTRAINDICATIONS

BYSTOLIC is contraindicated in the following conditions:

- Severe bradycardia
- Heart block greater than first degree
- Patients with cardiogenic shock
- Decompensated cardiac failure
- Sick sinus syndrome (unless a permanent pacemaker is in place)
- Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh >B)
- Patients who are hypersensitive to any component of this product.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Abrupt Cessation of Therapy

Do not abruptly discontinue BYSTOLIC therapy in patients with coronary artery disease. Severe exacerbation of angina, myocardial infarction and ventricular arrhythmias have been reported in patients with coronary artery disease following the abrupt discontinuation of therapy with β -blockers. Myocardial infarction and ventricular arrhythmias may occur with or without preceding exacerbation of the angina pectoris. Caution patients without overt coronary artery disease against interruption or abrupt discontinuation of therapy. As with

other β -blockers, when discontinuation of BYSTOLIC is planned, carefully observe and advise patients to minimize physical activity. Taper BYSTOLIC over 1 to 2 weeks when possible. If the angina worsens or acute coronary insufficiency develops, restart BYSTOLIC promptly, at least temporarily.

5.2 Angina and Acute Myocardial Infarction

BYSTOLIC was not studied in patients with angina pectoris or who had a recent MI.

5.3 Bronchospastic Diseases

In general, patients with bronchospastic diseases should not receive β -blockers.

5.4 Anesthesia and Major Surgery

Because beta-blocker withdrawal has been associated with an increased risk of MI and chest pain, patients already on beta-blockers should generally continue treatment throughout the perioperative period. If BYSTOLIC is to be continued perioperatively, monitor patients closely when anesthetic agents which depress myocardial function, such as ether, cyclopropane, and trichloroethylene, are used. If β -blocking therapy is withdrawn prior to major surgery, the impaired ability of the heart to respond to reflex adrenergic stimuli may augment the risks of general anesthesia and surgical procedures.

The β -blocking effects of BYSTOLIC can be reversed by β -agonists, e.g., dobutamine or isoproterenol. However, such patients may be subject to protracted severe hypotension. Additionally, difficulty in restarting and maintaining the heartbeat has been reported with β -blockers.

5.5 Diabetes and Hypoglycemia

β -blockers may mask some of the manifestations of hypoglycemia, particularly tachycardia. Nonselective β -blockers may potentiate insulin-induced hypoglycemia and delay recovery of serum glucose levels. It is not known whether nebivolol has these effects. Advise patients subject to spontaneous hypoglycemia and diabetic patients receiving insulin or oral hypoglycemic agents about these possibilities.

5.6 Thyrotoxicosis

β -blockers may mask clinical signs of hyperthyroidism, such as tachycardia. Abrupt withdrawal of β -blockers may be followed by an exacerbation of the symptoms of hyperthyroidism or may precipitate a thyroid storm.

5.7 Peripheral Vascular Disease

β -blockers can precipitate or aggravate symptoms of arterial insufficiency in patients with peripheral vascular disease.

5.8 Non-dihydropyridine Calcium Channel Blockers

Because of significant negative inotropic and chronotropic effects in patients treated with β -blockers and calcium channel blockers of the verapamil and diltiazem type, monitor the ECG and blood pressure in patients treated concomitantly with these agents.

5.9 Use with CYP2D6 Inhibitors

Nebivolol exposure increases with inhibition of CYP2D6 [see *Drug Interactions (7)*]. The dose of BYSTOLIC may need to be reduced.

5.10 Impaired Renal Function

Renal clearance of nebivolol is decreased in patients with severe renal impairment. BYSTOLIC has not been studied in patients receiving dialysis [see *Clinical Pharmacology (12.4) and Dosage and Administration (2.1)*].

5.11 Impaired Hepatic Function

Metabolism of nebivolol is decreased in patients with moderate hepatic impairment. BYSTOLIC has not been studied in patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.4) and Dosage and Administration (2.1)*].

5.12 Risk of Anaphylactic Reactions

While taking β -blockers, patients with a history of severe anaphylactic reactions to a variety of allergens may be more reactive to repeated accidental, diagnostic, or therapeutic challenge. Such patients may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.

5.13 Pheochromocytoma

In patients with known or suspected pheochromocytoma, initiate an α -blocker prior to the use of any β -blocker.

6. ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

BYSTOLIC has been evaluated for safety in patients with hypertension and in patients with heart failure. The observed adverse reaction profile was consistent with the pharmacology of the drug and the health status of the patients in the clinical trials. Adverse reactions reported for each of these patient populations are provided below. Excluded are adverse reactions considered too general to be informative and those not reasonably associated with the use of the drug because they were associated with the condition being treated or are very common in the treated population.

The data described below reflect worldwide clinical trial exposure to BYSTOLIC in 6545 patients, including 5038 patients treated for hypertension and the remaining 1507 subjects treated for other cardiovascular diseases. Doses ranged from 0.5 mg to 40 mg. Patients received BYSTOLIC for up to 24 months, with over 1900 patients treated for at least 6 months, and approximately 1300 patients for more than one year.

HYPERTENSION: In placebo-controlled clinical trials comparing BYSTOLIC with placebo, discontinuation of therapy due to adverse reactions was reported in 2.8% of patients treated with nebivolol and 2.2% of patients given placebo. The most common adverse reactions that led to discontinuation of BYSTOLIC were headache (0.4%), nausea (0.2%) and bradycardia (0.2%).

Table 1 lists treatment-emergent adverse reactions that were reported in three 12-week, placebo-controlled monotherapy trials involving 1597 hypertensive patients treated with either 5 mg, 10 mg, or 20-40 mg of BYSTOLIC and 205 patients given placebo and for which the rate of occurrence was at least 1% of patients treated with nebivolol and greater than the rate for those treated with placebo in at least one dose group.

Table 1. Treatment-Emergent Adverse Reactions with an Incidence (over 6 weeks) $\geq 1\%$ in BYSTOLIC-Treated Patients and at a Higher Frequency than Placebo-Treated Patients

System Organ Class – Preferred Term	Placebo (n = 205) (%)	Nebivolol 5 mg (n = 459) (%)	Nebivolol 10 mg (n = 461) (%)	Nebivolol 20-40 mg (n = 677) (%)
Cardiac Disorders				
Bradycardia	0	0	0	1
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	2	2	2	3
Nausea	0	1	3	2
General Disorders				
Fatigue	1	2	2	5
Chest pain	0	0	1	1
Peripheral edema	0	1	1	1
Nervous System Disorders				
Headache	6	9	6	7
Dizziness	2	2	3	4
Psychiatric Disorders				
Insomnia	0	1	1	1
Respiratory Disorders				
Dyspnea	0	0	1	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	0	0	1	1

Listed below are other reported adverse reactions with an incidence of at least 1% in the more than 4300 patients treated with BYSTOLIC in controlled or open-label trials except for those already appearing in **Table 1**, terms too general to be informative, minor symptoms, or adverse reactions unlikely to be attributable to drug because they are common in the population. These adverse reactions were in most cases observed at a similar frequency in placebo-treated patients in the controlled studies.

Body as a Whole: asthenia.

Gastrointestinal System Disorders: abdominal pain

Metabolic and Nutritional Disorders: hypercholesterolemia

Nervous System Disorders: paraesthesia

6.2 Laboratory Abnormalities

In controlled monotherapy trials of hypertensive patients, BYSTOLIC was associated with an increase in BUN, uric acid, triglycerides and a decrease in HDL cholesterol and platelet count.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified from spontaneous reports of BYSTOLIC received worldwide and have not been listed elsewhere. These adverse reactions have been chosen for inclusion due to a combination of seriousness, frequency of reporting or potential causal connection to BYSTOLIC. Adverse reactions common in the population have generally been omitted. Because these adverse reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to estimate their frequency or establish a causal relationship to BYSTOLIC exposure: abnormal hepatic function (including increased AST, ALT and bilirubin), acute pulmonary edema, acute renal failure, atrioventricular block (both second- and third-degree), bronchospasm, erectile dysfunction, hypersensitivity (including urticaria, allergic vasculitis and rare reports of angioedema), myocardial infarction, pruritus, psoriasis, Raynaud's phenomenon, peripheral ischemia/ claudication, somnolence, syncope, thrombocytopenia, various rashes and skin disorders, vertigo, and vomiting.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP2D6 Inhibitors

Use caution when BYSTOLIC is co-administered with CYP2D6 inhibitors (quinidine, propafenone, fluoxetine, paroxetine, etc.) [see *Clinical Pharmacology (12.5)*].

7.2 Hypotensive Agents

Do not use BYSTOLIC with other β -blockers. Closely monitor patients receiving catecholamine-depleting drugs, such as reserpine or guanethidine, because the added β -blocking action of BYSTOLIC may produce excessive reduction of sympathetic activity. In patients who are receiving BYSTOLIC and clonidine, discontinue BYSTOLIC for several days before the gradual tapering of clonidine.

7.3 Digitalis Glycosides

Both digitalis glycosides and β -blockers slow atrioventricular conduction and decrease heart rate. Concomitant use can increase the risk of bradycardia.

7.4 Calcium Channel Blockers

BYSTOLIC can exacerbate the effects of myocardial depressants or inhibitors of AV conduction, such as certain calcium antagonists (particularly of the phenylalkylamine [verapamil] and benzothiazepine [diltiazem] classes), or antiarrhythmic agents, such as disopyramide.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy: Teratogenic Effects, Category C:

Decreased pup body weights occurred at 1.25 and 2.5 mg/kg in rats, when exposed during the perinatal period (late gestation, parturition and lactation). At 5 mg/kg and higher doses (1.2 times the MRHD), prolonged gestation, dystocia and reduced maternal care were produced with corresponding increases in late fetal deaths and stillbirths and decreased birth weight, live litter size and pup survival. Insufficient numbers of pups survived at 5 mg/kg to evaluate the offspring for reproductive performance.

In studies in which pregnant rats were given nebivolol during organogenesis, reduced fetal body weights were observed at maternally toxic doses of 20 and 40 mg/kg/day (5 and 10 times the MRHD), and small reversible delays in sternal and thoracic ossification asso-

ciated with the reduced fetal body weights and a small increase in resorption occurred at 40 mg/kg/day (10 times the MRHD). No adverse effects on embryo-fetal viability, sex, weight or morphology were observed in studies in which nebivolol was given to pregnant rabbits at doses as high as 20 mg/kg/day (10 times the MRHD).

8.2 Labor and Delivery

Nebivolol caused prolonged gestation and dystocia at doses ≥ 5 mg/kg in rats (1.2 times the MRHD). These effects were associated with increased fetal deaths and stillborn pups, and decreased birth weight, live litter size and pup survival rate, events that occurred only when nebivolol was given during the perinatal period (late gestation, parturition and lactation).

No studies of nebivolol were conducted in pregnant women. Use BYSTOLIC during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

Studies in rats have shown that nebivolol or its metabolites cross the placental barrier and are excreted in breast milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because of the potential for β -blockers to produce serious adverse reactions in nursing infants, especially bradycardia, BYSTOLIC is not recommended during nursing.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Pediatric studies in ages newborn to 18 years old have not been conducted because of incomplete characterization of developmental toxicity and possible adverse effects on long-term fertility [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.5 Geriatric Use

Of the 2800 patients in the U.S.-sponsored placebo-controlled clinical hypertension studies, 478 patients were 65 years of age or older. No overall differences in efficacy or in the incidence of adverse events were observed between older and younger patients.

8.6 Heart Failure

In a placebo-controlled trial of 2128 patients (1067 BYSTOLIC, 1061 placebo) over 70 years of age with chronic heart failure receiving a maximum dose of 10 mg per day for a median of 20 months, no worsening of heart failure was reported with nebivolol compared to placebo. However, if heart failure worsens consider discontinuation of BYSTOLIC.

10. OVERDOSAGE

In clinical trials and worldwide postmarketing experience there were reports of BYSTOLIC overdose. The most common signs and symptoms associated with BYSTOLIC overdose are bradycardia and hypotension. Other important adverse reactions reported with BYSTOLIC overdose include cardiac failure, dizziness, hypoglycemia, fatigue, and vomiting. Other adverse reactions associated with β -blocker overdose include bronchospasm and heart block.

The largest known ingestion of BYSTOLIC worldwide involved a patient who ingested up to 500 mg of BYSTOLIC along with several 100 mg tablets of acetylsalicylic acid in a suicide attempt. The patient experienced hyperhidrosis, pallor, depressed level of consciousness, hypokinesia, hypotension, sinus bradycardia, hypoglycemia, hypokalemia, respiratory failure, and vomiting. The patient recovered.

Because of extensive drug binding to plasma proteins, hemodialysis is not expected to enhance nebivolol clearance.

If overdose occurs, provide general supportive and specific symptomatic treatment. Based on expected pharmacologic actions and recommendations for other β -blockers, consider the following general measures, including stopping BYSTOLIC, when clinically warranted:

Bradycardia: Administer IV atropine. If the response is inadequate, isoproterenol or another agent with positive chronotropic properties may be given cautiously. Under some circumstances, transthoracic or transvenous pacemaker placement may be necessary.

Hypotension: Administer IV fluids and vasopressors. Intravenous glucagon may be useful.

Heart Block (second- or third-degree): Monitor and treat with isoproterenol infusion. Under some circumstances, transthoracic or transvenous pacemaker placement may be necessary.

Congestive Heart Failure: Initiate therapy with digitalis glycosides and diuretics. In certain cases, consider the use of inotropic and vasodilating agents.

Bronchospasm: Administer bronchodilator therapy such as a short-acting inhaled β_2 -agonist and/or aminophylline.

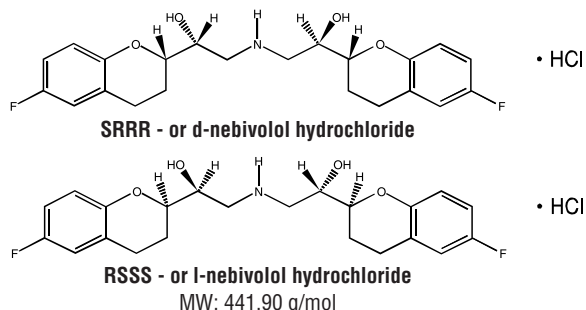
Hypoglycemia: Administer IV glucose. Repeated doses of IV glucose or possibly glucagon may be required.

Supportive measures should continue until clinical stability is achieved. The half-life of low doses of nebivolol is 12-19 hours.

Call the National Poison Control Center (800-222-1222) for the most current information on β -blocker overdose treatment.

11. DESCRIPTION

The chemical name for the active ingredient in BYSTOLIC (nebivolol) tablets is (1R,1'RS)-1,1'-[(2RS,2'SR)-bis(6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)]-2,2'-iminodiethanol hydrochloride. Nebivolol is a racemate composed of d-nebivolol and l-nebivolol with the stereochemical designations of [SRRR]-nebivolol and [RSSS]-nebivolol, respectively. Nebivolol's molecular formula is (C₂₂H₂₅F₂NO₄•HCl) with the following structural formula:



Nebivolol hydrochloride is a white to almost white powder that is soluble in methanol, dimethylsulfoxide, and N,N-dimethylformamide, sparingly soluble in ethanol, propylene glycol, and polyethylene glycol, and very slightly soluble in hexane, dichloromethane, and methylbenzene.

BYSTOLIC as tablets for oral administration contains nebivolol hydrochloride equivalent to 2.5, 5, 10, and 20 mg of nebivolol base. In addition, BYSTOLIC contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, D&C Red #27 Lake, FD&C Blue #2 Lake, FD&C Yellow #6 Lake, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, polysorbate 80, and sodium lauryl sulfate.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

Nebivolol is a β -adrenergic receptor blocking agent. In extensive metabolizers (most of the population) and at doses less than or equal to 10 mg, nebivolol is preferentially β_1 selective. In poor metabolizers and at higher doses, nebivolol inhibits both β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. Nebivolol lacks intrinsic sympathomimetic and membrane stabilizing activity at therapeutically relevant concentrations. At clinically relevant doses, BYSTOLIC does not demonstrate α_1 -adrenergic receptor blockade activity. Various metabolites, including glucuronides, contribute to β -blocking activity.

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of the antihypertensive response of BYSTOLIC has not been definitively established. Possible factors that may be involved include: (1) decreased heart rate, (2) decreased myocardial contractility, (3) diminution of tonic sympathetic outflow to the periphery from cerebral vasomotor centers, (4) suppression of renin activity and (5) vasodilation and decreased peripheral vascular resistance.

12.3 Pharmacokinetics

Nebivolol is metabolized by a number of routes, including glucuronidation and hydroxylation by CYP2D6. The active isomer (d-nebivolol) has an effective half-life of about 12 hours in CYP2D6 extensive metabolizers (most people), and 19 hours in poor metabolizers and exposure to d-nebivolol is substantially increased in poor metabolizers. This has less importance than usual, however, because the metabolites, including the hydroxyl metabolite and glucuronides (the predominant circulating metabolites), contribute to β -blocking activity.

Plasma levels of d-nebivolol increase in proportion to dose in EMs and PMs for doses up to 20 mg. Exposure to l-nebivolol is higher than to d-nebivolol but l-nebivolol contributes little to the drug's activity as d-nebivolol's beta receptor affinity is > 1000-fold higher than l-nebivolol. For the same dose, PMs attain a 5-fold higher C_{max} and 10-fold higher AUC of d-nebivolol than do EMs. d-Nebivolol accumulates about 1.5-fold with repeated once-daily dosing in EMs.

Absorption

Absorption of BYSTOLIC is similar to an oral solution. The absolute bioavailability has not been determined.

Mean peak plasma nebivolol concentrations occur approximately 1.5 to 4 hours post-dosing in EMs and PMs.

Food does not alter the pharmacokinetics of nebivolol. Under fed conditions, nebivolol glucuronides are slightly reduced. BYSTOLIC may be administered without regard to meals.

Distribution

The *in vitro* human plasma protein binding of nebivolol is approximately 98%, mostly to albumin, and is independent of nebivolol concentrations.

Metabolism

Nebivolol is predominantly metabolized via direct glucuronidation of parent and to a lesser extent via N-dealkylation and oxidation via cytochrome P450 2D6. Its stereospecific metabolites contribute to the pharmacologic activity [see *Drug Interactions* (7)].

Elimination

After a single oral administration of 14C-nebivolol, 38% of the dose was recovered in urine and 44% in feces for EMs and 67% in urine and 13% in feces for PMs. Essentially all nebivolol was excreted as multiple oxidative metabolites or their corresponding glucuronide conjugates.

12.4 Special Populations

Hepatic Disease

d-Nebivolol peak plasma concentration increased 3-fold, exposure (AUC) increased 10-fold, and the apparent clearance decreased by 86% in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). No formal studies have been performed in patients with severe hepatic impairment and nebivolol should be contraindicated for these patients [see *Dosage and Administration* (2)].

Renal Disease

The apparent clearance of nebivolol was unchanged following a single 5 mg dose of BYSTOLIC in patients with mild renal impairment (Cl_{Cr} 50 to 80 mL/min, n=7), and it was reduced negligibly in patients with moderate (Cl_{Cr} 30 to 50 mL/min, n=9), but clearance was reduced by 53% in patients with severe renal impairment (Cl_{Cr} <30 mL/min, n=5). No studies have been conducted in patients on dialysis [see *Dosage and Administration* (2)].

12.5 Drug-Drug Interactions

Drugs that inhibit CYP2D6 can be expected to increase plasma levels of nebivolol. When BYSTOLIC is co-administered with an inhibitor or an inducer of this enzyme, monitor patients closely and adjust the nebivolol dose according to blood pressure response. *In vitro* studies have demonstrated that at therapeutically relevant concentrations, d- and l-nebivolol do not inhibit any cytochrome P450 pathways.

Digoxin: Concomitant administration of BYSTOLIC (10 mg once daily) and digoxin (0.25 mg once daily) for 10 days in 14 healthy adult individuals resulted in no significant changes in the pharmacokinetics of digoxin or nebivolol [see *Drug Interactions* (7)].

Warfarin: Administration of BYSTOLIC (10 mg once daily for 10 days) led to no significant changes in the pharmacokinetics of nebivolol or R- or S-warfarin following a single 10 mg dose of warfarin. Similarly, nebivolol has no significant effects on the anticoagulant activity of warfarin, as assessed by Prothrombin time and INR profiles from 0 to 144 hours after a single 10 mg warfarin dose in 12 healthy adult volunteers.

Diuretics: No pharmacokinetic interactions were observed in healthy adults between nebivolol (10 mg daily for 10 days) and furosemide (40 mg single dose), hydrochlorothiazide (25 mg once daily for 10 days), or spironolactone (25 mg once daily for 10 days).

Ramipril: Concomitant administration of BYSTOLIC (10 mg once daily) and ramipril (5 mg once daily) for 10 days in 15 healthy adult volunteers produced no pharmacokinetic interactions.

Losartan: Concomitant administration of BYSTOLIC (10 mg single dose) and losartan (50 mg single dose) in 20 healthy adult volunteers did not result in pharmacokinetic interactions.

Fluoxetine: Fluoxetine, a CYP2D6 inhibitor, administered at 20 mg per day for 21 days prior to a single 10 mg dose of nebivolol to 10 healthy adults, led to an 8-fold increase in the AUC and 3-fold increase in C_{max} for d-nebivolol [see *Drug Interactions* (7)].

Histamine-2 Receptor Antagonists: The pharmacokinetics of nebivolol (5 mg single dose) were not affected by the co-administration of ranitidine (150 mg twice daily). Cimetidine (400 mg twice daily) causes a 23% increase in the plasma levels of d-nebivolol.

Charcoal: The pharmacokinetics of nebivolol (10 mg single dose) were not affected by repeated co-administration (4, 8, 12, 16, 22, 28, 36, and 48 hours after nebivolol administration) of activated charcoal (Actidose-Aqua®).

Sildenafil: The co-administration of nebivolol and sildenafil decreased AUC and C_{max} of sildenafil by 21 and 23% respectively. The effect on the C_{max} and AUC for d-nebivolol was also small (<20%). The effect on vital signs (e.g., pulse and blood pressure) was approximately the sum of the effects of sildenafil and nebivolol.

Other Concomitant Medications: Utilizing population pharmacokinetic analyses, derived from hypertensive patients, the following drugs were observed not to have an effect on the pharmacokinetics of nebivolol: acetaminophen, acetylsalicylic acid, atorvastatin, esomeprazole, ibuprofen, levothyroxine sodium, metformin, sildenafil, simvastatin, or tocopherol.

Protein Binding: No meaningful changes in the extent of *in vitro* binding of nebivolol to human plasma proteins were noted in the presence of high concentrations of diazepam, digoxin, diphenylhydantoin, enalapril, hydrochlorothiazide, imipramine, indomethacin, propranolol, sulfamethazine, tolbutamide, or warfarin. Additionally, nebivolol did not significantly alter the protein binding of the following drugs: diazepam, digoxin, diphenylhydantoin, hydrochlorothiazide, imipramine, or warfarin at their therapeutic concentrations.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

In a two-year study of nebivolol in mice, a statistically significant increase in the incidence of testicular Leydig cell hyperplasia and adenomas was observed at 40 mg/kg/day (5 times the maximally recommended human dose of 40 mg on a mg/m² basis). Similar findings were not reported in mice administered doses equal to approximately 0.3 or 1.2 times the maximum recommended human dose. No evidence of a tumorigenic effect was observed in a 24-month study in Wistar rats receiving doses of nebivolol 2.5, 10 and 40 mg/kg/day (equivalent to 0.6, 2.4, and 10 times the maximally recommended human dose). Co-administration of dihydrotestosterone reduced blood LH levels and prevented the Leydig cell hyperplasia, consistent with an indirect LH-mediated effect of nebivolol in mice and not thought to be clinically relevant in man.

A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group study in healthy male volunteers was conducted to determine the effects of nebivolol on adrenal function, luteinizing hormone, and testosterone levels. This study demonstrated that 6 weeks of daily dosing with 10 mg of nebivolol had no significant effect on ACTH-stimulated mean serum cortisol AUC_{0-120 min}, serum LH, or serum total testosterone.

Effects on spermatogenesis were seen in male rats and mice at ≥40 mg/kg/day (10 and 5 times the MRHD, respectively). For rats, the effects on spermatogenesis were not reversed and may have worsened during a four-week recovery period. The effects of nebivolol on sperm in mice, however, were partially reversible.

Mutagenesis: Nebivolol was not genotoxic when tested in a battery of assays (Ames, *in vitro* mouse lymphoma TK⁺, *in vitro* human peripheral lymphocyte chromosome aberration, *in vivo* Drosophila melanogaster sex-linked recessive lethal, and *in vivo* mouse bone marrow micronucleus tests).

14. CLINICAL STUDIES

14.1 Hypertension

The antihypertensive effectiveness of BYSTOLIC as monotherapy has been demonstrated in three randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trials at doses ranging from 1.25 to 40 mg for 12 weeks (Studies 1, 2, and 3). A fourth placebo-controlled trial demonstrated additional antihypertensive effects of BYSTOLIC at doses ranging from 5 to 20 mg when administered concomitantly with up to two other antihypertensive agents (ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and thiazide diuretics) in patients with inadequate blood pressure control.

The three monotherapy trials included a total of 2016 patients (1811 BYSTOLIC, 205 placebo) with mild to moderate hypertension who had baseline diastolic blood pressures (DBP) of 95 to 109 mmHg. Patients received either BYSTOLIC or placebo once daily for twelve weeks. Two of these monotherapy trials (Studies 1 and 2) studied 1716 patients in the general hypertensive population with a mean age of 54 years, 55% males, 26% non-Caucasians, 7% diabetics and 6% genotyped as PMs. The third monotherapy trial (Study 3) studied 300 Black patients with a mean age of 51 years, 45% males, 14% diabetics, and 3% as PMs.

Placebo-subtracted blood pressure reductions by dose for each study are presented in **Table 2**. Most studies showed increasing response to doses above 5 mg.

Table 2. Placebo-Subtracted Least-Square Mean Reductions in Trough Sitting Systolic/Diastolic Blood Pressure (SiSBP/SiDBP mmHg) by Dose in Studies with Once-Daily BYSTOLIC

	Nebivolol dose (mg)					
	1.25	2.5	5.0	10	20	30-40
Study 1	-6.6*/-5.1*	-8.5*/-5.6*	-8.1*/-5.5*	-9.2*/-6.3*	-8.7*/-6.9*	-11.7*/-8.3*
Study 2			-3.8/-3.2*	-3.1/-3.9*	-6.3*/-4.5*	
Study 3 [†]		-1.5/-2.9	-2.6/-4.9*	-6.0*/-6.1*	-7.2*/-6.1*	-6.8*/-5.5*
Study 4 [‡]			-5.7*/-3.3*	-3.7*/-3.5*	-6.2*/-4.6*	

* p<0.05 based on pair-wise comparison vs placebo.

[†] Study enrolled only African Americans.

[‡] Study on top of one or two other antihypertensive medications.

Study 4 enrolled 669 patients with a mean age of 54 years, 55% males, 54% Caucasians, 29% Blacks, 15% Hispanics, 1% Asians, 14% diabetics, and 5% PMs. BYSTOLIC, 5 mg to 20 mg, administered once daily concomitantly with stable doses of up to two other antihypertensive agents (ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and thiazide diuretics) resulted in significant additional antihypertensive effects over placebo compared to baseline blood pressure.

Effectiveness was similar in subgroups analyzed by age and sex. Effectiveness was established in Blacks, but as monotherapy the magnitude of effect was somewhat less than in Caucasians.

The blood pressure-lowering effect of BYSTOLIC was seen within two weeks of treatment and was maintained over the 24-hour dosing interval.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BYSTOLIC is available as tablets for oral administration containing nebivolol hydrochloride equivalent to 2.5, 5, 10, and 20 mg of nebivolol.

BYSTOLIC tablets are triangular-shaped, biconvex, unscored, differentiated by color and are engraved with "FL" on one side and the number of mg (2 ½, 5, 10, or 20) on the other side. BYSTOLIC tablets are supplied in the following strengths and package configurations:

BYSTOLIC			
Tablet Strength	Package Configuration	NDC #	Tablet Color
2.5 mg	Bottle of 30	0456-1402-30	Light Blue
	Bottle of 100	0456-1402-01	
	10 x 10 Unit Dose	0456-1402-63	
5 mg	Bottle of 30	0456-1405-30	Beige
	Bottle of 100	0456-1405-01	
	10 x 10 Unit Dose	0456-1405-63	
10 mg	Bottle of 30	0456-1410-30	Pinkish-Purple
	Bottle of 100	0456-1410-01	
	10 x 10 Unit Dose	0456-1410-63	
20 mg	Bottle of 30	0456-1420-30	Light Blue
	Bottle of 100	0456-1420-01	
	10 x 10 Unit Dose	0456-1420-63	

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP for Controlled Room Temperature.]

Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP using a child-resistant closure.

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

See *FDA-Approved Patient Labeling* (17.2).

17.1 Patient Advice

Advise patients to take BYSTOLIC regularly and continuously, as directed. BYSTOLIC can be taken with or without food. If a dose is missed, take the next scheduled dose only (without doubling it). Do not interrupt or discontinue BYSTOLIC without consulting the physician.

Patients should know how they react to this medicine before they operate automobiles, use machinery, or engage in other tasks requiring alertness.

Advise patients to consult a physician if any difficulty in breathing occurs, or if they develop signs or symptoms of worsening congestive heart failure such as weight gain or increasing shortness of breath, or excessive bradycardia.

Caution patients subject to spontaneous hypoglycemia, or diabetic patients receiving insulin or oral hypoglycemic agents, that β-blockers may mask some of the manifestations of hypoglycemia, particularly tachycardia.

17.2 FDA-Approved Patient Labeling

PATIENT INFORMATION

BYSTOLIC® (bi-STOL-ik) (nebivolol) Tablets

Read the Patient Information that comes with BYSTOLIC before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. If you have any questions about BYSTOLIC, ask your doctor or pharmacist.

WHAT IS BYSTOLIC?

BYSTOLIC is a kind of prescription medicine called a "beta-blocker". BYSTOLIC treats:

- High blood pressure (hypertension)
- BYSTOLIC can lower blood pressure when used by itself and with other medicines. BYSTOLIC is not approved for children less than 18 years of age.

WHO SHOULD NOT TAKE BYSTOLIC?

Do not take BYSTOLIC if you:

- Have heart failure and are in the ICU or need medicines to keep up your blood circulation
- Have a slow heartbeat or your heart skips beats (irregular heartbeat)
- Have severe liver damage
- Are allergic to any ingredient in BYSTOLIC. The active ingredient is nebivolol. See the end of this leaflet for a list of ingredients.

WHAT SHOULD I TELL MY DOCTOR BEFORE TAKING BYSTOLIC?

Tell your doctor about all of your medical problems, including if you:

- Have asthma or other lung problems (such as bronchitis or emphysema)
- Have problems with blood flow in your feet and legs (peripheral vascular disease) BYSTOLIC can make symptoms of blood flow problems worse.
- Have diabetes and take medicine to control blood sugar
- Have thyroid problems
- Have liver or kidney problems
- Had allergic reactions to medications or have allergies
- Have a condition called pheochromocytoma
- Are pregnant or trying to become pregnant. It is not known if BYSTOLIC is safe for your unborn baby. Talk with your doctor about the best way to treat high blood pressure while you are pregnant.
- Are breastfeeding. It is not known if BYSTOLIC passes into your breast milk. You should not breastfeed while using BYSTOLIC.
- Are scheduled for surgery and will be given anesthetic agents

Tell your doctor about all the medicines you take. Include prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal products. BYSTOLIC and certain other medicines can affect each other and cause serious side effects.

Keep a list of all the medicines you take. Show this list to your doctor and pharmacist before you start a new medicine.

HOW SHOULD I TAKE BYSTOLIC?

- **Do not suddenly stop taking BYSTOLIC. You could have chest pain or a heart attack.** If your doctor decides to stop BYSTOLIC, your doctor may slowly lower your dose over time before stopping it completely.
- **Take BYSTOLIC every day exactly as your doctor tells you.** Your doctor will tell you how much BYSTOLIC to take and how often. Your doctor may start with a low dose and raise it over time.
- Do not stop taking BYSTOLIC or change your dose without talking with your doctor.
- Take BYSTOLIC with or without food.
- If you miss a dose, take your dose as soon as you remember, unless it is close to the time to take your next dose. Do not take 2 doses at the same time. Take your next dose at the usual time.
- If you take too much BYSTOLIC, call your doctor or poison control center right away.

WHAT ARE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF BYSTOLIC?

- Low blood pressure and feeling dizzy. If you feel dizzy, sit or lie down and tell your doctor right away.
- Tiredness
- Slow heartbeat
- Headache
- Leg swelling due to fluid retention (edema). Tell your doctor if you gain weight or have trouble breathing while taking BYSTOLIC.

Tell your doctor if you have any side effects that bother you or don't go away.

HOW SHOULD I STORE BYSTOLIC?

- Store BYSTOLIC between 68° to 77°F (20° - 25°C).
- Safely throw away BYSTOLIC that is out of date or no longer needed.
- Keep BYSTOLIC and all medicines out of the reach of children.

GENERAL INFORMATION ABOUT BYSTOLIC

Doctors sometimes prescribe medicines for conditions not included in the patient information leaflets.

- Only use BYSTOLIC for the medical problem it was prescribed for.
- Do not give BYSTOLIC to other people, even if they have the same symptoms. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about BYSTOLIC. For more information:

- Talk with your doctor.
- Ask your doctor or pharmacist for information about BYSTOLIC that is written for health-care professionals.
- Visit www.BYSTOLIC.com on the web or call 1-800-678-1605.

WHAT IS IN BYSTOLIC?

Active Ingredient: Nebivolol

Inactive Ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, D&C Red #27 Lake, FD&C Blue #2 Lake, FD&C Yellow #6 Lake, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, polysorbate 80, and sodium lauryl sulfate

Forest Pharmaceuticals, Inc.
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, MO 63045, USA
Licensed from Mylan Laboratories, Inc.
Under license from Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium

Actidose-Aqua® is a registered trademark of Paddock Laboratories, Inc.

© 2010 Forest Laboratories, Inc.

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BYSTOLIC sin peligro y eficazmente. Consulte la información de prescripción completa de tabletas de BYSTOLIC.

BYSTOLIC® (neбиволол) tabletas
Aprobación inicial de EE.UU.: 2007

INDICACIONES Y USO

BYSTOLIC es un agente bloqueador beta-adrenérgico, indicado para el tratamiento de:

- Hipertensión (1.1)

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Puede tomarse con y sin alimentos. Individualizar la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y vigilar durante la titulación de aumento. (2)

- Hipertensión: La mayoría de los pacientes comienzan con una dosis de 5 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas, hasta 40 mg. (2.1)

FORMAS Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

Tabletas: 2.5, 5, 10, 20 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Bradicardia severa (4)
- Bloqueo cardíaco de más de primer grado (4)
- Pacientes con shock cardiogénico (4)
- Insuficiencia cardíaca descompensada (4)
- Síndrome sinusal enfermo (salvo que haya un marcapasos permanente instalado) (4)
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh >B) (4)
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación aguda de enfermedad arterocoronaria al cese de la terapia: No descontinuar abruptamente (5.1)
- Diabetes: Vigilar la glucosa, ya que los β-bloqueadores pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes (6.1):

- Dolor de cabeza, fatiga

Para notificar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comunicarse con Forest Laboratories, Inc., al 1-800-678-1605 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACÉUTICAS

- Los inhibidores de la enzima CYP2D6 pueden aumentar las concentraciones de neбиволол (7.1)
- La reserpina o clonidina puede producir una reducción excesiva de la actividad simpática (7.2)
- Los glicósidos y b-bloqueadores digitalinos desaceleran la conducción auriculoventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia. (7.3)
- Los bloqueadores del canal de calcio tipo verapamil o diltiazem pueden ocasionar reducciones excesivas de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y contractilidad cardíaca. (7.4)

Consultar 17 para INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA DEL PACIENTE Y rotulación del paciente aprobada por la FDA.

REVISADO febrero de 2010

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Hipertensión

2. POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Hipertensión

2.2 Subpoblaciones

3. FORMAS Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

4. CONTRAINDICACIONES

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cese abrupto de la terapia

5.2 Angina e infarto agudo al miocardio

5.3 Enfermedades broncoespásticas

5.4 Anestesia y cirugía mayor

5.5 Diabetes e hipoglucemia

5.6 Tirotoxicosis

5.7 Enfermedad vascular periférica

5.8 Bloqueadores del canal de calcio no dihidropiridínicos

5.9 Uso con inhibidores de CYP2D6

5.10 Menoscabo de la función renal

5.11 Menoscabo de la función hepática

5.12 Riesgo de reacciones anafilácticas

5.13 Feocromocitoma

6. REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de estudios clínicos

6.2 Anomalías de laboratorio

6.3 Experiencia de posmercadeo

7. INTERACCIONES FARMACÉUTICAS

7.1 Inhibidores de CYP2D6

7.2 Agentes hipotensivos

7.3 Glicósidos digitalinos

7.4 Bloqueadores del canal de calcio

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS DE PACIENTES

8.1 Embarazo

8.2 Trabajo de parto y parto

8.3 Madres lactantes

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia cardíaca

10. SOBREDOSIS

11. DESCRIPCIÓN

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.3 Farmacocinética

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

12.5 Interacciones farmacéuticas

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, menoscabo de la fecundidad

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión

16. FORMA DE SUMINISTRO

17. INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA DE PACIENTES

17.1 Consejos al paciente

17.2 Rotulación del paciente aprobada por la FDA

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Hipertensión

BYSTOLIC está indicado para el tratamiento de la hipertensión [véase Estudios clínicos (14.1)]. BYSTOLIC puede usarse por sí solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos [véase Interacciones farmacéuticas (7)].

2. POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Hipertensión

La dosis de BYSTOLIC debe individualizarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial recomendada es 5 mg una vez al día, con o sin alimentos, como monoterapia o en combinación con otros agentes. Para los pacientes que necesitan una reducción adicional de la presión arterial, la dosis puede aumentarse a intervalos de 2 semanas hasta 40 mg. Es poco probable que un régimen posológico más frecuente sea de beneficio.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr de menos de 30 mL/min) la dosis inicial recomendada es 2.5 mg una vez al día; titule en aumento lentamente, de ser necesario. No se ha estudiado BYSTOLIC en pacientes que reciben diálisis [véase Farmacología clínica (12.4)].

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada es 2.5 mg una vez al día; titular en aumento lentamente, de ser necesario. No se ha estudiado BYSTOLIC en pacientes con insuficiencia hepática severa y en consecuencia no está recomendado en dicha población [véase Farmacología clínica (12.4)].

2.2 Subpoblaciones

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en las personas mayores [véase uso en Poblaciones específicas (8.5)].

Polimorfismo de la enzima CYP2D6

No se necesita ajustes posológicos para pacientes con metabolización deficiente de CYP2D6. Los perfiles de inocuidad y eficacia clínica observados en las personas con metabolización deficiente fueron similares a los con metabolización eficaz [véase Farmacología clínica (12.3)].

3. FORMAS Y POTENCIAS POSOLÓGICAS

BYSTOLIC está disponible en forma de tabletas para administración oral, que contienen clorhidrato de neбиволол equivalente a 2.5, 5, 10 y 20 mg de neбиволол.

Las tabletas de BYSTOLIC son de forma triangular, biconvexas, sin ranura, diferenciadas por color y grabadas con "FL" en un lado y el número de mg (2½, 5, 10 ó 20) en el otro lado.

4. CONTRAINDICACIONES

BYSTOLIC está contraindicado en las siguientes afecciones:

- Bradicardia severa
- Bloqueo cardíaco de más de primer grado
- Pacientes con shock cardiogénico
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Síndrome sinusal enfermo (salvo que haya un marcapasos permanente instalado)
- Pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh >B)
- Pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cese abrupto de la terapia

No descontinúe abruptamente la terapia con BYSTOLIC en pacientes con enfermedad arterocoronaria. Se ha informado exacerbación severa de angina, infarto al miocardio y arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad arterocoronaria después de la descontinuación abrupta de la terapia con β-bloqueadores. Puede ocurrir infarto al miocardio, arritmias ventriculares con o sin la exacerbación precedente de angina pectoris. Advierta a los pacientes con enfermedad arterocoronaria abierta contra la interrupción o

descontinuación abrupta de la terapia. Al igual que con otros β -bloqueadores, cuando se planifica la descontinuación de BYSTOLIC, observe y aconseje cuidadosamente a los pacientes que minimicen su actividad física. Descontinúe BYSTOLIC paulatinamente sobre un período de 1 a 2 semanas, cuando sea posible. Si ocurre exacerbación de la angina pectoris o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, reinicie la terapia con BYSTOLIC inmediatamente por lo menos por un período provisional.

5.2 Angina e infarto agudo al miocardio

No se estudió BYSTOLIC en pacientes con angina pectoris o que habían tenido un IM reciente.

5.3 Enfermedades broncoespásticas

En general, los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deben recibir β -bloqueadores.

5.4 Anestesia y cirugía mayor

Debido a que la descontinuación de los beta-bloqueadores ha estado asociada con un riesgo aumentado de IM y dolor de pecho, por lo general los pacientes que ya están tomando beta-bloqueadores deben continuar el tratamiento durante todo el período perioperatorio. Si BYSTOLIC se va a continuar perioperatoriamente, vigile estrechamente a los pacientes cuando se usan agentes anestésicos que deprimen la función miocardiaca, por ejemplo, éter, cicloproprano y tricloroetileno. Si se descontinúa la terapia β -bloqueadora antes de la cirugía mayor, la capacidad menoscabada del corazón de responder al estímulo adrenérgico de reflejo puede aumentar los riesgos de la anestesia general y los procedimientos quirúrgicos. Los efectos β -bloqueadores de BYSTOLIC pueden invertirse con β -agonistas, p. ej., dobutamina o isoproterenol. No obstante, estos pacientes pueden estar sujetos a hipotensión severa prolongada. Adicionalmente, se ha informado dificultad para reiniciar y mantener el latido cardíaco con β -bloqueadores.

5.5 Diabetes e hipoglucemia

Los β -bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de la hipoglucemia, en especial la taquicardia. Los β -bloqueadores no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y demorar la recuperación de las concentraciones séricas de glucosa. No se sabe si nebivolol tiene estos efectos. Debe avisarse a los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea, o los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucémicos orales acerca de estas posibilidades.

5.6 Tirotoxicosis

Los β -bloqueadores pueden enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, por ejemplo, taquicardia. El retiro abrupto de los β -bloqueadores puede ser seguido de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar un aumento temporal y súbito del tiroidismo.

5.7 Enfermedad vascular periférica

Los β -bloqueadores pueden precipitar o exacerbar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica.

5.8 Bloqueadores del canal de calcio no dihidropiridínicos

Debido a los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos significativos en los pacientes tratados con β -bloqueadores y los bloqueadores del canal de calcio del tipo de verapamil y diltiazem, vigile el ECG y presión arterial en pacientes tratados concomitantemente con estos agentes.

5.9 Uso con inhibidores de CYP2D6

La exposición a nebivolol aumenta con la inhibición de CYP2D6 [véase *Interacciones farmacéuticas* (7)]. Es posible que sea necesario reducir la dosis de BYSTOLIC.

5.10 Menoscabo de la función renal

La depuración renal de nebivolol disminuye en pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado BYSTOLIC en pacientes que reciben diálisis. [véase *Farmacología clínica* (12.4) y *Posología y administración* (2.1)].

5.11 Menoscabo de la función hepática

El metabolismo de nebivolol es reducido en pacientes con insuficiencia hepática moderada. BYSTOLIC no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa. [véase *Farmacología clínica* (12.4) y *Posología y administración* (2.1)].

5.12 Riesgo de reacciones anafilácticas

Al tomar β -bloqueadores, los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una diversidad de alérgenos pueden ser más reactivos al ataque repetido, ya sea accidental, de diagnóstico o terapéutico. Es posible que dichos pacientes no respondan a las dosis normales de epinefrina usadas para tratar las reacciones alérgicas.

5.13 Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma conocido o sospechado, debe iniciarse un α -bloqueador antes del uso de cualquier β -bloqueador.

6. REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Se ha evaluado la inocuidad de BYSTOLIC en pacientes con hipertensión y en pacientes con insuficiencia cardíaca. El perfil de reacciones adversas observado fue consonante con la farmacología del fármaco y estado de salud de los pacientes en los estudios clínicos. Abajo se indican las reacciones adversas informadas para cada una de estas poblaciones de pacientes. Se excluyeron las reacciones adversas que se consideraron demasiado generalizadas para ser informativas y las que no estuvieron razonablemente asociadas con el uso del fármaco, debido a que estuvieron asociadas con el estado bajo tratamiento o son muy comunes en la población tratada.

Los datos descritos abajo reflejan exposición a BYSTOLIC a nivel mundial en estudios clínicos en 6545 pacientes, entre ellos 5038 pacientes tratados para hipertensión y los 1507 sujetos restantes tratados para otras enfermedades cardiovasculares. Las dosis fluctuaron entre 0.5 mg y 40 mg. Los pacientes recibieron BYSTOLIC durante un período hasta de 24 meses, con más de 1900 pacientes tratados durante por lo menos 6 meses y aproximadamente 1300 pacientes durante más de un año.

HIPERTENSIÓN: En estudios clínicos controlados por placebo que compararon BYSTOLIC con placebo, se informó la descontinuación de la terapia debido a reacciones adversas en el 2.8% de los pacientes tratados con nebivolol y el 2.2% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la descontinuación de BYSTOLIC fueron cefalalgia (0.4%), náuseas (0.2%) y bradicardia (0.2%).

El Cuadro 1 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en tres estudios de monoterapia controlados por placebo que involucraron a 1597 pacientes hipertensivos, tratados con 5 mg, 10 mg o 20-40 mg de BYSTOLIC y 205 pacientes que recibieron placebo y para los cuales la incidencia fue de por lo menos el 1% de los pacientes tratados con nebivolol y superior a la incidencia de los pacientes tratados con placebo en por lo menos un grupo posológico.

Cuadro 1. Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una incidencia (sobre 6 semanas) de $\geq 1\%$ en los pacientes tratados con BYSTOLIC y a una frecuencia más alta que los pacientes tratados por placebo

Clase de órgano sistémico – Término preferido	Placebo (n = 205) (%)	Nebivolol 5 mg (n = 459) (%)	Nebivolol 10 mg (n = 461) (%)	Nebivolol 20-40 mg (n = 677) (%)
Trastornos cardíacos				
Bradicardia	0	0	0	1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	2	2	2	3
Náuseas	0	1	3	2
Trastornos generalizados				
Fatiga	1	2	2	5
Dolor de pecho	0	0	1	1
Edema periférica	0	1	1	1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalalgia	6	9	6	7
Mareo	2	2	3	4
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	0	1	1	1
Trastornos respiratorios				
Disnea	0	0	1	1
Trastornos de la piel y Tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	0	0	1	1

Abajo se enumeran otras reacciones adversas informadas con una incidencia de por lo menos el 1% de los más de 4300 pacientes tratados con BYSTOLIC en ensayos controlados o descubiertos, excepto por los que ya aparecen en el **Cuadro 1**, los de términos demasiado generalizados para ser informativos, síntomas menores o reacciones adversas con poca probabilidad de atribuirse al medicamento ya que son comunes entre la población. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas se observaron a una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Cuerpo en general: astenia.

Trastornos del sistema gastrointestinal: dolor abdominal

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipocolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso: parestesia

6.2 Anomalías de laboratorio

En ensayos de monoterapia controlados en pacientes hipertensivos, BYSTOLIC estuvo asociado con un aumento del valor BUN, ácido úrico, triglicéridos y una disminución del colesterol HDL y recuento de plaquetas.

6.3 Experiencia de posmercadeo

Se ha identificado las siguientes reacciones adversas de informes espontáneos de BYSTOLIC recibidos a nivel mundial y que no se han enumerado en otro lugar. Dichas reacciones adversas han sido elegidas para inclusión debido a una combinación de gravedad, frecuencia de los informes o potencial relación causal con BYSTOLIC. En general, las reacciones adversas comunes en la población se han omitido. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente de una población de tamaño inespecífico, no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a BYSTOLIC: función hepática anormal (inclusive aumento de AST, ALT y bilirrubinas), edema pulmonar aguda, insuficiencia renal aguda, bloqueo auriculoventricular (de segundo y tercer grado), broncoespasmo, disfunción eréctil, hipersensibilidad (inclusive urticaria, vasculitis alérgica e informes infrecuentes de angioedema), infarto al miocardio, prurito, psoriasis, fenómeno de Raynaud, isquemia/clusión periférica, somnolencia, síncope, trombocitopenia, varias erupciones cutáneas y trastornos dérmicos, vértigo y vómitos.

7. INTERACCIONES FARMACÉUTICAS

7.1 Inhibidores de CYP2D6

Use cautela al coadministrarse BYSTOLIC con inhibidores de CYP2D6 (quinidina, propafenona, fluoxetina, paroxetina, etc.) [véase *Farmacología clínica* (12.5)].

7.2 Agentes hipotensivos

No use BYSTOLIC con otros β -bloqueadores. Vigile estrechamente a los pacientes que reciben medicamentos agotadores de las catecolaminas, por ejemplo, reserpina o guanetidina, debido a que la acción β -bloqueadora adicional de BYSTOLIC puede producir una reducción excesiva de la actividad simpática. En pacientes que reciben BYSTOLIC y clonidina, descontinúe BYSTOLIC durante varios días antes de la reducción paulatina de clonidina.

7.3 Glicósidos digitalinos

Tanto los glicósidos digitalinos como los β -bloqueadores desaceleran la conducción auriculoventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia.

7.4 Bloqueadores del canal de calcio

BYSTOLIC puede exacerbar los efectos de los depresores miocárdicos o inhibidores de la conducción AV, por ejemplo, ciertos antagonistas de calcio (en especial de las clases de los fenilalquilaminos [verapamil] y benzotiazepina [diltiazem]), o agentes antiarrítmicos, por ejemplo, disopiramida.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo: Efectos teratogénicos. Categoría C

Ocurrió disminución de los pesos de las crías a 1.25 y 2.5 mg/kg en ratas, al estar expuestas durante el período perinatal (gestación, parturición y lactación demoradas). A 5 mg/kg y dosis más altas (1.2 veces la DHMR) se produjeron gestación prolongada, distocia y cuidado materno reducido con aumentos correspondiente en las muertes fetales tardías y crías nacidas muertas y disminución del peso de nacimiento, tamaño de la camada y supervivencia de las crías. Sobrevivieron números insuficientes de crías a 5 mg/kg para evaluar el desempeño reproductor de las crías.

En estudios durante los cuales ratas preñadas recibieron nebivolol durante la organogénesis, se observaron pesos corporales fetales reducidos a dosis maternamente tóxicas de 20 y 40 mg/kg/día (5 y 10 veces la DHMR) y demoras pequeñas y reversibles en la osificación esternal y torácica asociadas con los pesos corporales fetales reducidos y ocurrió un aumento pequeño en la absorción a 40 mg/kg/día (10 veces la DHMR). No se observaron efectos en la factibilidad embrionaria-fetal, sexo, peso o morfología en estudios en los cuales se administró nebivolol a conejas preñadas a dosis hasta de 20 mg/kg/día (10 veces la DHMR).

8.2 Trabajo de parto y parto

Nebivolol ocasionó gestación prolongada y distocia a dosis de ≥ 5 mg/kg en ratas (1.2 veces la DHMR). Estos efectos estuvieron asociados con un aumento de las muertes fetales y crías nacidas muertas, y una disminución del peso de nacimiento, tamaño de la camada y régimen de supervivencia de las crías, acontecimientos que sólo ocurrieron cuando nebivolol se administró durante el período perinatal (gestación, parturición, lactación demoradas).

No se llevaron a cabo estudios de nebivolol en mujeres embarazadas. BYSTOLIC sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial supera el riesgo para el feto.

8.3 Madres lactantes

Los estudios en ratas han demostrado que nebivolol o sus metabolitos cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido al potencial de los β -bloqueadores de producir reacciones adversas graves en los lactantes, en especial bradicardia, no se recomienda BYSTOLIC durante la lactación.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la inocuidad y eficacia en los pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios pediátricos en pacientes neonatos hasta los 18 años de edad debido a la caracterización incompleta de la toxicidad del desarrollo y posibles efectos adversos en la fecundidad a largo plazo [véase Toxicología no clínica (13.1)].

8.5 Uso geriátrico

De los 2800 pacientes en los estudios clínicos de hipertensión controlados por placebo patrocinados por EE.UU., 478 pacientes tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia o la incidencia de acontecimientos adversos entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia cardíaca

En un estudio controlado por placebo de 2128 pacientes (1067 BYSTOLIC, 1061 placebo) mayores de 70 años de edad con insuficiencia cardíaca crónica que recibían una dosis máxima de 10 mg al día durante un período mediano de 20 meses, no se informó exacerbación de la insuficiencia cardíaca con nebivolol en comparación con placebo. No obstante, en caso de exacerbación de la insuficiencia cardíaca, considere la discontinuación de BYSTOLIC.

10. SOBREDOSIS

En ensayos clínicos y la experiencia de posmercadeo a nivel mundial se recibieron informes de sobredosis con BYSTOLIC. Los signos y síntomas más comunes asociados con las sobredosis de BYSTOLIC son bradicardia e hipotensión. Otras reacciones adversas importantes informadas con las sobredosis de BYSTOLIC incluyen insuficiencia cardíaca, mareo, hipoglucemia, fatiga y vómitos. Otras reacciones adversas asociadas con las sobredosis de β -bloqueadores incluyen broncoespasmo y bloqueo cardíaco.

La ingestión más grande conocida de BYSTOLIC a nivel mundial involucró a un paciente que ingirió hasta 500 mg de BYSTOLIC junto con varias tabletas de 100 mg de ácido acetilsalicílico en un intento de suicidio. El paciente experimentó hiperhidrosis, palidez, nivel de conocimiento deprimido, hipoquinesia, hipotensión, bradicardia sinusal, hipoglucemia, hipocalemia, insuficiencia respiratoria y vómitos. El paciente se recuperó. Debido a una extensa conjugación del fármaco con las proteínas plasmáticas, no se prevé que la hemodiálisis mejore la depuración de nebivolol.

En caso de ocurrir una sobredosis, debe iniciarse tratamiento de apoyo general y sintomático específico. En base a las acciones y recomendaciones farmacológicas para otros β -bloqueadores, debe considerarse las siguientes medidas generales, incluso la discontinuación de BYSTOLIC, cuando se ameriten clínicamente:

Bradicardia: Administre atropina IV. Si la respuesta es inadecuada, puede administrarse con cautela isoproterenol u otro agente con propiedades cronotrópicas positivas. Bajo ciertas circunstancias, puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transtorácico o transvenoso.

Hipotensión: Administre fluidos y vasopresores IV. El glucagón intravenoso puede resultar útil. **Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado):** Vigilarse y tratarse con isoproterenol por infusión. Bajo ciertas circunstancias puede necesitarse la colocación de un marcapasos transtorácico o transvenoso.

Insuficiencia cardíaca congestiva: Inicie la terapia con digitalina, glucosidas y diuréticos. En ciertos casos, debe considerarse el uso de agentes inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administre terapia broncodilatadora, por ejemplo un β_1 -agonista inhalado de acción corta y/o aminofilina.

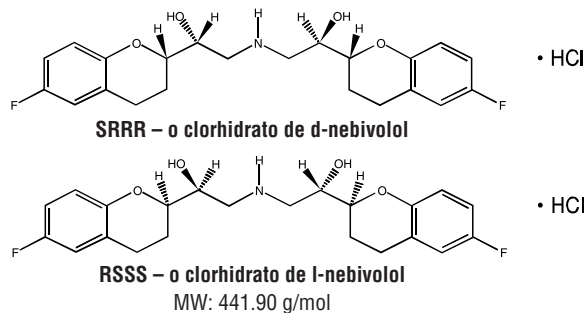
Hipoglucemia: Administre glucosa IV. Pueden necesitarse dosis IV repetidas de glucosa o posiblemente glucagón.

Las medidas de apoyo deben continuarse hasta que se logre la estabilidad clínica. La vida media de dosis bajas de nebivolol es de 12 a 19 horas.

Llame al Centro Nacional de Control de Envenenamientos al (800-222-1222) para la información más al día sobre el tratamiento de sobredosis de β -bloqueadores.

11. DESCRIPCIÓN

El nombre químico del ingrediente activo de BYSTOLIC (nebivolol), tabletas, es clorhidrato de (1RS,1'RS)-1,1'-[(2RS,2'SR)-bis(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-il)]-2,2'-iminodietanol. Nebivolol es un racemate compuesto de d-nebivolol y l-nebivolol con designaciones estereoquímicas de [SRRR]-nebivolol y [RSSS]-nebivolol, respectivamente. La fórmula molecular de nebivolol es (C₂₂H₂₅F₂NO₄•HCl) con la siguiente fórmula estructural.



El clorhidrato de nebivolol es un polvo blanco a blancuzco soluble en metanol, dimetilsulfóxido y N-N dimetilformamida, escasamente soluble en etanol, propilenglicol y polietilenglicol, y muy ligeramente soluble en hexano, diclorometano y metilbenceno.

BYSTOLIC en forma de tabletas para administración oral contiene clorhidrato de nebivolol equivalente a 2.5, 5, 10 y 20 mg de la base de nebivolol. Adicionalmente, BYSTOLIC contiene los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de sílica coloidal, croscarmelosa sódica, D&C rojo #27 Lake, FD&C Azul #2 Lake, FD&C amarillo #6 Lake, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polisorbato 80 y sulfato laurílico de sodio.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Nebivolol es un agente bloqueador de los receptores β -adrenérgicos. En las personas de metabolización eficaz (la mayor parte de la población), y a dosis de menos de o equivalentes a 10 mg, nebivolol es preferentemente β_1 selectivo. En las personas con metabolización deficiente y a dosis más altas, nebivolol inhibe los receptores β_1 - y β_2 -adrenérgicos. Nebivolol carece de actividad estabilizadora simpaticomimética y membranosa a concentraciones terapéuticamente pertinentes. A dosis clínicamente pertinentes, BYSTOLIC no exhibe actividad bloqueadora de los receptores α_1 -adrenérgicos. Varios metabolitos, entre ellos los glucurónidos, contribuyen a la actividad β -bloqueadora.

12.1 Mecanismo de acción

No se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción de la repuesta antihipertensiva de BYSTOLIC. Los posibles factores que pueden estar involucrados incluyen: (1) frecuencia cardíaca disminuida, (2) contractilidad miocárdica disminuida, (3) disminución de la salida simpática tónica hacia la periferia de los centros vasomotores cerebrales, (4) supresión de la actividad de renina y (5) vasodilatación y resistencia vascular periférica disminuida.

12.3 Farmacocinética

Nebivolol se metaboliza por una diversidad de vías, entre ellas, la glucuronidación e hidroxilación por la enzima CYP2D6. El isómero activo (d-nebivolol) tiene una vida media efectiva de alrededor de 12 horas en las personas de metabolización eficaz (ME) de CYP2D6 (la mayoría de las personas) y de 19 horas en las personas de metabolización deficiente, y la exposición a d-nebivolol es sustancialmente aumentada en las personas con metabolización deficiente (MD). No obstante, esto tiene menos importancia que lo normal, ya que los metabolitos, inclusive el metabolito hidroxilo y los glucurónidos (los metabolitos circulantes predominantes) contribuyen a la actividad β -bloqueadora.

Las concentraciones plasmáticas de d-nebivolol aumentan en proporción a la dosis en los ME y MD para dosis hasta de 20 mg. La exposición a l-nebivolol es más alta que a d-nebivolol, pero l-nebivolol contribuye poco a la actividad del fármaco, ya que la afinidad para los beta-receptores de d-nebivolol es > 1000 más alta que la de l-nebivolol. Para la misma dosis, los MD logran una C_{max} 5 veces más alta y una ABC 10 veces más alta de d-nebivolol que los ME. d-Nebivolol se acumula alrededor de 1.5 veces con dosis una vez al día repetidas en los ME.

Absorción

La absorción de BYSTOLIC es similar a la de una solución oral. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta.

Las concentraciones plasmáticas máximas medias de nebivolol ocurren aproximadamente 1.5 a 4 horas después de la dosis en los ME y MD.

Los alimentos no alteran la farmacocinética de nebivolol. Bajo condiciones alimentadas, los glucurónidos de nebivolol son ligeramente reducidos. BYSTOLIC puede administrarse sin tomar en consideración las comidas.

Distribución

La conjugación de nebivolol con proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es aproximadamente del 98%, principalmente a la albúmina, y es independiente de las concentraciones de nebivolol.

Metabolismo

Nebivolol se metaboliza primordialmente a través de la glucuronidación directa del compuesto madre y en menor medida a través de N-desalquilación y oxidación a través del citocromo P450 2D6. Sus metabolitos estereoespecíficos contribuyen a la actividad farmacológica [véase Interacciones farmacéuticas (7)].

Eliminación

Después de una administración oral única de nebivolol-14C, el 38% de la dosis se recuperó en la orina y el 44% en las heces de los ME y el 67% en la orina y el 13% en las heces de los MD. En esencia, todo el nebivolol se excretó en forma de metabolitos oxidativos múltiples o sus conjugados glucurónidos correspondientes.

12.4 Enfermedad hepática

Enfermedad hepática

La concentración plasmática máxima de d-Nebivolol aumentó 3 veces, la exposición (ABC) aumentó 10 veces y se produjo una disminución de la depuración aparente del 86% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática severa y nebivolol debe estar contraindicado a estos pacientes [véase Posología y administración (2)].

Enfermedad renal

La depuración aparente de nebivolol fue inalterada después de una dosis única de 5 mg de BYSTOLIC en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50 a 80 mL/min, n=7), y exhibió una reducción insignificante en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a 50 mL/min, n=9), pero la depuración registró una reducción del 53% en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr <30 mL/min, n=5). No se han llevado a cabo estudios formales en esta población [véase Posología y administración(2)].

12.5 Interacciones farmacológicas

Puede esperarse que los fármacos que inhiben la enzima CYP2D6 puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de nebivolol. Al coadministrarse BYSTOLIC con un inhibidor o inductor de esta enzima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes y ajustarse la dosis de nebivolol de acuerdo con la respuesta a la presión arterial.

Los estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones terapéuticamente pertinentes, d- y l-nebivolol no inhiben ninguna de las vías del citocromo P450.

Digoxina: La administración concomitante de BYSTOLIC (10 mg una vez al día) y digoxina (0.25 mg una vez al día) durante 10 días en 14 adultos sanos no resultó en cambios significativos de la farmacocinética de digoxina o nebivolol [véase Interacciones farmacológicas (7)].

Warfarina: La administración de BYSTOLIC (10 mg una vez al día durante 10 días) no condujo a cambios significativos en la farmacocinética de nebivolol o de R- o S-warfarina después de una dosis única de 10 mg de warfarina. De manera similar, nebivolol no tiene efectos significativos en la actividad anticoagulante de warfarina, según lo evaluado por perfiles de tiempo de protrombina e INR de 0 a 144 horas después de una dosis única de warfarina, 10 mg, en 12 voluntarios adultos sanos.

Diuréticos: No se observaron interacciones farmacocinéticas en adultos sanos entre nebivolol (10 mg al día durante 10 días) y furosemida (40 mg, dosis única), clorhidrotiazida (25 mg una vez al día durante 10 días), o espironolactona (25 mg una vez al día durante 10 días).

Ramipril: La administración concomitante de BYSTOLIC (10 mg una vez al día) y ramipril (5 mg una vez al día) durante 10 días en 15 voluntarios adultos sanos no produjo interacciones farmacocinéticas.

Losartano: La administración concomitante de BYSTOLIC (dosis única de 10 mg) y losartano (dosis única de 50 mg) en 20 voluntarios adultos sanos no condujo a interacciones farmacocinéticas.

Fluoxetina: La fluoxetina, un inhibidor de CYP2D6, administrada a 20 mg al día durante 21 días antes de una dosis única de nebivolol, 10 mg, a 10 adultos sanos, condujo a un aumento de 8 veces en la ABC y un aumento de 3 veces en la C_{max} para d-nebivolol [véase Interacciones farmacológicas (7)].

Antagonistas de los receptores de histamina-2: La farmacocinética de nebivolol (5 mg, dosis única) no fue afectada por la coadministración de ranitidina (150 mg dos veces al día). La cimetidina (400 mg dos veces al día) ocasiona un aumento del 23% en las concentraciones plasmáticas de d-nebivolol.

Carbón: La farmacocinética de nebivolol (10 mg, dosis única) no fue afectada por la coadministración repetida (4, 8, 12, 16, 22, 28, 36 y 48 horas después de la administración de nebivolol) de carbón activado (Actidose-Aqua®).

Sildenafil: La coadministración de nebivolol y sildenafil produjo una disminución de la ABC y C_{max} de sildenafil del 21 y 23% respectivamente. El efecto en la C_{max} y ABC para d-nebivolol también fue reducido (< 20%). El efecto en los signos vitales (p. ej., pulso y presión arterial) fue aproximadamente la suma de los efectos de sildenafil y nebivolol.

Otros medicamentos concomitantes: Usando análisis farmacocinéticos de población derivados de pacientes hipertensivos, se observó que los siguientes fármacos no tienen efecto en la farmacocinética de nebivolol: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, esomeprazol, ibuprofeno, levotiroxina sódica, metformina, sildenafil, simvastatina o tocoferol.

Conjugación con proteínas: No se observaron cambios significativos en la magnitud de la conjugación *in vitro* de nebivolol con proteínas plasmáticas humanas en presencia de concentraciones elevadas de diazepam, digoxina, difenilhidantoína, enalapril, clorhidrotiazida, imipramina, indometacina, propranolol, sulfametazina, tolbutamida o warfarina. Adicionalmente, nebivolol no alteró de manera significativa la conjugación con proteínas de los siguientes fármacos: diazepam, digoxina, difenilhidantoína, clorhidrotiazida, imipramina o warfarina a sus concentraciones terapéuticas.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y menoscabo de la fecundidad

En un estudio de dos años de nebivolol en ratones, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de hiperplasia celular testicular Leydig y adenomas a 40 mg/kg/día (5 veces la dosis humana recomendada máxima de 40 mg en base a mg/m²). No se informaron hallazgos similares en ratones que recibieron dosis equivalentes a aproximadamente 0.3 ó 1.2 veces la dosis humana máxima recomendada. No se observó evidencia de efecto tumorigénico en un estudio de 24 meses en ratas Wistar que recibieron dosis de nebivolol de 2.5, 10 y 40 mg/kg/día (equivalente a 0.6, 2.4 y 10 veces la dosis humana máxima recomendada). La coadministración de dihidrotestosterona redujo las concentraciones sanguíneas de LH e impidió la hiperplasia celular Leydig, consonante con un efecto indirecto mediado por LH de nebivolol en ratones, y que no se consideró clínicamente significativo en el hombre.

Se llevó a cabo un estudio aleatorio, de doble ciego, controlado por placebo y un agente activo, de grupos paralelos en voluntarios masculinos sanos para determinar los efectos de nebivolol en la función adrenal, hormona luteinizante y concentraciones de testosterona. Este estudio demostró que 6 semanas de dosis diarias con nebivolol, 10 mg, no tuvieron efecto significativo en la ABC_{0-120 min} de cortisol sérico media estimulada por ACTH, LH sérico o testosterona sérica total.

Se observaron efectos en la espermatogénesis en ratas y ratones machos a ≥ 40 mg/kg/día (10 y 5 veces la dosis DHMR, respectivamente). Para las ratas, los efectos en la espermatogénesis no se invirtieron y pueden haber empeorado durante un período de recuperación de cuatro semanas. No obstante, los efectos de nebivolol en la esperma de los ratones fueron parcialmente reversibles.

Mutagénesis: Nebivolol no fue genotóxico al probarse en una serie de ensayos (pruebas Ames, TK⁺ de linfoma murino *in vitro*, aberración cromosómica linfocítica periférica humana *in vitro*, Drosophila melanogaster letal recesivo relacionado con el sexo *in vivo* y de micronúcleo de médula ósea murina *in vivo*).

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión

Se ha demostrado la eficacia antihipertensiva de BYSTOLIC como monoterapia en tres ensayos clínicos aleatorios, de doble ciego, multicéntricos, controlados por placebo, a dosis que fluctuaron entre 1.25 y 40 mg durante 12 semanas (estudios 1, 2 y 3). Un cuarto estudio controlado por placebo demostró efectos antihipertensivos adicionales de BYSTOLIC a dosis que fluctuaron entre 5 y 20 mg, al administrarse concomitantemente hasta con dos agentes antihipertensivos adicionales (inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y diuréticos tiazídicos) en pacientes con control inadecuado de la presión arterial.

Los tres ensayos de monoterapia incluyeron un total de 2016 pacientes (1811 BYSTOLIC, 205 placebo) con hipertensión leve a moderada con presión arterial diastólica basal (DBP) de 95 a 109 mmHg. Los pacientes recibieron BYSTOLIC o placebo una vez al día durante doce semanas. Dos de estos ensayos de monoterapia (Ensayos 1 y 2) estudiaron a 1716 pacientes de la población hipertensiva general con una edad media de 54 años, 55% hombres, 26% no caucásicos, 7% diabéticos y 6% con genotipo de MD. El tercer ensayo de monoterapia (Ensayo 3) estudió a 300 pacientes negros con una edad media de 51 años, 45% hombres, 14% diabéticos y 3% MD.

En el Cuadro 2 se presentan las reducciones de la presión arterial con sustracción de placebo por dosis para cada estudio. La mayoría de los estudios exhibieron una respuesta creciente a las dosis en exceso de 5 mg.

Cuadro 2. Reducciones medias mínimas cuadráticas con sustracción de placebo de la presión arterial sistólica/diastólica mínima en posición sentada (SiSBP/SiDBP mmHg) por dosis en estudios con BYSTOLIC una vez al día

	Dosis de nebivolol (mg)					
	1.25	2.5	5.0	10	20	30-40
Estudio 1	-6.6*/-5.1*	-8.5*/-5.6*	-8.1*/-5.5*	-9.2*/-6.3*	-8.7*/-6.9*	-11.7*/-8.3*
Estudio 2			-3.8/-3.2*	-3.1/-3.9*	-6.3*/-4.5*	
Estudio 3 ¹		-1.5/-2.9	-2.6/-4.9*	-6.0*/-6.1*	-7.2*/-6.1*	-6.8*/-5.5*
Estudio 4 ²			-5.7*/-3.3*	-3.7*/-3.5*	-6.2*/-4.6*	

* p<0.05 basado en comparaciones emparejadas, en comparación con placebo.

¹ El estudio sólo inscribió a pacientes afroamericanos.

² Estudio con uno o dos medicamentos antihipertensivos adicionales.

El estudio 4 inscribió a 669 pacientes con una edad media de 54 años, 55% hombres, 54% caucásicos, 29% negros, 15% hispanos, 1% asiáticos, 14% diabéticos y 5% MD. BYSTOLIC, 5 mg a 20 mg administrado una vez al día, concomitantemente con dosis estables hasta de dos agentes antihipertensivos adicionales (inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y diuréticos tiazídicos) condujo a efectos antihipertensivos adicionales significativos, en relación con placebo, respecto a la presión arterial basal.

La eficacia fue similar en los subgrupos analizados por edad y sexo. La eficacia se estableció en los negros, pero como monoterapia, la magnitud del efecto fue algo inferior a la de los sujetos caucásicos.

El efecto reductor de la presión arterial de BYSTOLIC se observó dentro de las dos semanas de tratamiento y se mantuvo sobre el intervalo posológico de 24 horas.

16. FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

BYSTOLIC está disponible en forma de tabletas para administración oral que contienen clorhidrato de nebivolol equivalente a 2.5, 5, 10 y 20 mg de nebivolol.

Las tabletas de BYSTOLIC son de forma triangular, biconvexas, sin ranura, diferenciadas por color y grabadas con "FL" en un lado y el número de mg (2½, 5, 10 ó 20) en el otro lado. BYSTOLIC, tabletas, se suministra en las siguientes potencias y configuraciones de envase:

BYSTOLIC			
Potencia de la Tableta	Configuración del envase	N° NDC	Color de la tableta
2.5 mg	Frasco de 30	0456-1402-30	Azul claro
	Frasco de 100	0456-1402-01	
	10 x 10 Dosis unitaria	0456-1402-63	
5 mg	Frasco de 30	0456-1405-30	Café
	Frasco de 100	0456-1405-01	
	10 x 10 Dosis unitaria	0456-1405-63	
10 mg	Frasco de 30	0456-1410-30	Rosada-malva
	Frasco de 100	0456-1410-01	
	10 x 10 Dosis unitaria	0456-1410-63	
20 mg	Frasco de 30	0456-1420-30	Azul claro
	Frasco de 100	0456-1420-01	
	10 x 10 Dosis unitaria	0456-1420-63	

Almacenar a 20° a 25° C (68° a 77° F). [Véase USP para Temperatura Ambiental Controlada.]

Despachar en un envase de sello apretado, fotorresistente, según se define en la USP usando una tapa resistente a niños.

17 INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA DE PACIENTES

Véase la Rotulación del paciente aprobada por la FDA (17.2).

17.1 Consejos al paciente

Aconseje a los pacientes que tomen BYSTOLIC regular y continuamente de acuerdo con las instrucciones. BYSTOLIC puede tomarse con o sin alimentos. Si se omite una dosis, tome la siguiente dosis programada (sin duplicarla). No interrumpa ni descontinúe BYSTOLIC sin consultar con el médico.

Los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de operar automóviles, usar maquinaria o dedicarse a otras tareas que exigen estar en alerta.

Aconseje a los pacientes que consulten con un médico en caso de que ocurra cualquier dificultad respiratoria o si desarrollan signos o síntomas de exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, por ejemplo, aumento de peso o creciente falta de aliento, o bradicardia excesiva.

Adverta a los pacientes susceptibles a hipoglucemia espontánea o a los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucémicos orales que los β -bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, en especial la taquicardia.

17.2 Rotulación del paciente aprobada por la FDA

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

BYSTOLIC® (bi-STOL-ik) (nebivolol) Tabletas

Lea la Información del Paciente que acompaña a BYSTOLIC antes de empezar a tomarlo y cada vez que obtiene una renovación. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye las consultas con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento. Si tiene preguntas acerca de BYSTOLIC, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ ES BYSTOLIC?

BYSTOLIC es un medicamento de receta llamado un "beta-bloqueador". BYSTOLIC es un tratamiento de:

- Presión arterial alta (hipertensión)

BYSTOLIC puede reducir la presión arterial al usarse por sí solo o con otros medicamentos. BYSTOLIC no está aprobado para niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR BYSTOLIC?

No tome BYSTOLIC si:

- Tiene insuficiencia cardíaca y se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos o necesita medicamentos para mantener su circulación sanguínea.
- Tiene un latido cardíaco lento o su corazón salta latidos (latido cardíaco irregular)
- Tiene daños hepáticos severos
- Es alérgico a cualquier ingrediente de BYSTOLIC. El ingrediente activo es nebivolol. Véase al final de este folleto una lista de ingredientes.

¿QUÉ DEBO DECIR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR BYSTOLIC?

Informe a su médico acerca de todos sus problemas médicos, inclusive si:

- Tiene asma u otros problemas pulmonares (por ejemplo, bronquitis o enfisema)
- Tiene problemas de la circulación sanguínea en los pies y las piernas (enfermedad vascular periférica). BYSTOLIC puede exacerbar los síntomas de problemas de la circulación sanguínea.
- Tiene diabetes y toma medicamentos para controlar el azúcar en sangre
- Tiene problemas tiroideos
- Tiene problemas del hígado o los riñones
- Tuvo reacciones alérgicas a medicamentos o tiene alergias
- Tiene una afección llamada feocromocitoma
- Está embarazada o trata de quedar embarazada. No se sabe si BYSTOLIC es inocuo para su bebé por nacer. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de tratar la presión arterial alta mientras está embarazada.
- Amamanta a un bebé. No se sabe si BYSTOLIC entra en la leche materna. Usted no debe amamantar mientras toma BYSTOLIC.
- Tiene programada una cirugía y se le administrará agentes anestésicos.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Incluya los medicamentos de receta y de venta libre, vitaminas y productos herbarios. BYSTOLIC y ciertos otros medicamentos pueden afectarse unos a los otros y ocasionar efectos secundarios graves. Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma. Muestre esta lista a su médico y farmacéutico antes de empezar a tomar un medicamento nuevo.

¿CÓMO DEBO TOMAR BYSTOLIC?

- **No deje de tomar repentinamente BYSTOLIC.** Usted podría tener dolor de pecho o sufrir un infarto. Si su médico decide descontinuar BYSTOLIC, podrá reducir lentamente su dosis sobre un período antes de descontinuarla por completo.
- **Tome BYSTOLIC todos los días exactamente de acuerdo con las instrucciones de su médico.** Su médico le dirá cuánto BYSTOLIC debe tomar y con qué frecuencia. Su médico puede empezar con una dosis baja y aumentarla con el tiempo.
- No deje de tomar BYSTOLIC ni cambie su dosis sin consultar con su médico.
- Tome BYSTOLIC con o sin alimentos.
- Si omite una dosis, tome su dosis tan pronto se acuerde, salvo que sea hora de tomar su siguiente dosis. No tome 2 dosis a la vez. Tome su siguiente dosis a la hora normal.
- Si toma demasiado BYSTOLIC, llame inmediatamente a su médico o centro de control de envenenamientos.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE BYSTOLIC?

- Presión arterial baja y mareo. Si se siente mareado, siéntase o acuéstese y dígaselo inmediatamente a su médico.
- Cansancio
- Latido cardíaco lento
- Dolor de cabeza
- Hinchazón de las piernas debido a la retención de fluidos (edema). Diga a su médico si aumenta de peso o tiene dificultad para respirar mientras toma BYSTOLIC.

Dígaselo a su médico si tiene cualquier efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

¿CÓMO DEBO GUARDAR BYSTOLIC?

- Guarde BYSTOLIC a una temperatura entre 68° y 77° F (20° - 25° C).
- Deseche sin peligro cualquier BYSTOLIC de fecha vencida o que ya no se necesita.
- Mantenga BYSTOLIC y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN GENERAL ACERCA DE BYSTOLIC

A veces los médicos recetan medicamentos para afecciones no incluidas en las hojas de información del paciente.

- Sólo use BYSTOLIC para el problema médico para el cual se le recetó.
- No proporcione BYSTOLIC a otras personas, inclusive si tienen los mismos síntomas. Puede hacerles daño.

Este folleto presenta un resumen de la información más importante acerca de BYSTOLIC. Para más información:

- Hable con su médico.
- Pida de su médico o farmacéutico información acerca de BYSTOLIC redactada para los profesionales de atención médica.
- Visite www.BYSTOLIC.com en el Internet, o llame al 1-800-678-1605.

¿CUÁLES SON LOS INGREDIENTES DE BYSTOLIC?

Ingrediente activo: Nebivolol

Ingredientes inactivos: dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa sódica, D&C rojo #27 Lake, FD&C Azul #2 Lake, FD&C amarillo #6 Lake, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polisorbato 80 y sulfato laurílico de sodio.

Forest Pharmaceuticals, Inc.

Una subsidiaria de Forest Laboratories, Inc.

St. Louis, MO 63045, USA

Licenciado de Mylan Laboratories, Inc.

Bajo licencia de Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Bélgica

Actidose-Aqua® es una marca registrada de Paddock Laboratories, Inc.

Rev 02/10

© 2010 Forest Laboratories, Inc.