

# Opsonin Pharma Limited

Insert Design of **Bisol<sup>®</sup> Max**

Version: 01, Raised on : 07.02.19, Last Correction : 14.02.19, Color : 01, Paper Type: Offset 60 gsm Indonesia (031), Measurement : Length-180 X Height-180 mm

## Bisol<sup>®</sup> Max

Bisoprolol Fumarate USP + Amlodipine

### Description

**Bisol<sup>®</sup> Max** is a combination of Bisoprolol Fumarate and Amlodipine, which is indicated for the management of hypertension.

**Mode of action:** Bisoprolol is a highly selective Beta-1 blocker, which inhibits the catecholamine stimulation resulting a reduction of cardiac output and thus reduces the blood pressure. Avoiding the inhibition of beta-2 receptor-mediated actions (only show very low affinity) helps to avoid undesirable side-effects on lung function, peripheral circulation, serum lipids and carbohydrate metabolism.

Amlodipine blocks the movement of calcium through calcium channel and thereby relaxes vascular smooth muscle and dilates coronary and peripheral arteries. Thus Amlodipine lowers blood pressure and anginal pain.

### Pharmacokinetics

**Absorption and bioavailability:** More than 90% of Bisoprolol is absorbed from the gastrointestinal tract. The bioavailability of Bisoprolol is 88%. Amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours after oral administration. Absolute bioavailability of Amlodipine after oral administration is between 64-80%. Concomitant food intake does not affect the absorption. **Distribution:** The volume of distribution of Bisoprolol & Amlodipine is approximately 3.5 L/Kg & 21 L/Kg respectively. Approximately 97.5% of circulating Amlodipine is bound to plasma proteins. **Metabolism:** Approximately 95% of Bisoprolol metabolites are renally eliminated and 2% are eliminated via feces. 60% of metabolites of Amlodipine are excreted in the urine. **Elimination:** The total clearance of Bisoprolol is approximately 15 L/h. Bisoprolol has an elimination half life of 10-12 hours. The elimination half-life of Amlodipine is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing.

### Composition

**Bisol<sup>®</sup> Max 2.5/5 mg Tablet:** Each film coated tablet contains Bisoprolol Fumarate USP 2.5 mg & Amlodipine 5 mg.

### Indications

The combination of Bisoprolol Fumarate & Amlodipine is highly indicated for the treatment of hypertension & angina. Also indicated for those patients who didn't manage to control their high blood pressure by taking the same doses but as different tablets.

### Dosage & administration

Starting Dose: 2.5/5 mg Once Daily. 2 tablets per day has been documented in various clinical trials.

**Contraindications:** Bisoprolol is contraindicated in patients with cardiogenic shock, overt cardiac failure, second or third degree AV block and marked sinus bradycardia. Amlodipine is contraindicated in patients with a known sensitivity to Dihydropyridines, Amlodipine or any of the excipients. It should not be used in cardiogenic shock, clinically significant aortic stenosis and unstable angina (excluding Prinzmetal's angina).

### Side effects

The following are some of the side effects that are known to be associated with this combination: Fatigue, dizziness, headache, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, muscle weakness or cramps, bradycardia, flushing, palpitation, hypotension, peripheral edema etc.

### Use in pregnancy & lactation

According to USFDA, both Bisoprolol and Amlodipine is pregnancy category C. This combination should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Limited data suggest that this combination could be unsafe during lactation.

### Precautions

Use caution in patients with renal ( Creatinine clearance <20 mL/min) or hepatic impairment, Bronchospasm.

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

Amlodipine should be used with caution in patients with poor cardiac reserve, severe aortic stenosis and hepatic impairment.

### Drug interactions

Bisoprolol Fumarate should not be taken with other beta-blockers. Amiodarone, Lidocaine may violate the AV conduction. If any patients take drugs like Clonidine or Methyldopa with Bisoprolol, they should withdraw Bisoprolol before withdrawing these drugs to avoid "Rebound hypotension".

Use of Amlodipine with thiazide diuretics, beta-blockers, nitrates, nitroglycerin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and hypoglycemic drugs for oral administration is considered safe. CYP3A4 inducers like rifampicin should be used with caution along with Amlodipine.

### Over dosage

The most common signs expected with over dosage are bradycardia, hypotension, congestive heart failure, bronchospasm, and hypoglycemia.

**Storage :** Store in a cool (Below 25° C temperature) and dry place protected from light.

**Packaging: Bisol<sup>®</sup> Max 2.5/5 mg Tablet:** Each carton contains 14X3 tablets in blister pack in Alu-Alu sachet.

## বিসল<sup>®</sup> ম্যাক্স

বিসোপ্রোলল ফিউমারেট ইউএসপি + এ্যামলোডিপিন

### বিবরণ

বিসলল<sup>®</sup> ম্যাক্স হলো বিসোপ্রোলল ফিউমারেট এবং এ্যামলোডিপিন এর একটি কথিনেশন যা উচ্চ রক্তচাপের চিকিৎসায় নির্দেশিত।

### কার্যপদ্ধতি

বিসোপ্রোলল একটি অতিমাত্রার বিটা-১ নির্দেশিত বিটা ব্লকার, যেটা ক্যাটেকোলামাইন স্টিমুলেশনকে বন্ধ করে দেয়; যার ফলে কার্ডিয়াক আউটপুট কমে আসে এবং উচ্চ রক্তচাপ কমে আসে। বিটা-২ রিসেপ্টর ব্লক করা থেকে বিরত থাকায় এটি বিটা-২ রিসেপ্টর থেকে উৎপন্ন পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া ঘটায় না যেমন: ফুসফুস ক্রিয়া, প্রাণ্ভীয় রক্ত চলাচল, সেরাম লিপিড এবং গ্লুকোজ বিপাক ক্রিয়া ইত্যাদি।

এ্যামলোডিপিন ক্যালসিয়াম চ্যানেল ব্লক করার মাধ্যমে এর ভিতর দিয়ে ক্যালসিয়ামের চলাচল বন্ধ করে দেয় এবং এটি ভাসকুলার শ্লথ মাসলকে রিলাক্স করে এবং করোনারি ও পেরিফেরাল ধমনীকে প্রসারিত করে। এভাবেই এ্যামলোডিপিন উচ্চ রক্তচাপ এবং এ্যানজিনাল ব্যথা কমায়।

### ওষুধের উপর শরীরের ক্রিয়া (ফার্মাকোকাইনেটিক্স)

**শোষণ এবং বায়োএভেইলএবিলিটি:** বিসোপ্রোলল অল্প থেকে প্রায় ৯০% এর বেশী শোষিত হয়। অতিরিক্ত শোষণ এবং অল্প মাত্রায় ফাষ্ট পাস বিপাক (<১০%) হওয়ায় এর পরম বায়োএভেইলএবিলিটি প্রায় ৮৮%। মুখে খাওয়ার ৬ থেকে ১২ ঘন্টার মধ্যে উচ্চরক্তচাপের সাথে এ্যামলোডিপিন ভালোভাবে শোষিত হয়। মুখে খাওয়ার পরে এ্যামলোডিপিনের পরম বায়োএভেইলএবিলিটি ৬৪% - ৮০% এর ভিতর থাকে। খাবারের সাথে গ্রহণের ফলে এর শোষণে কোনরূপ ভারতম্য ঘটে না। **বন্টন:** বিসোপ্রোলল এবং এ্যামলোডিপিনের আনুমানিক বন্টন যথাক্রমে প্রায় ৩.৫ লিটার/কেজি এবং ২১ লিটার/কেজি। প্রায় ৯৭.৫% এ্যামলোডিপিন প্রাঞ্জমা প্রোটিনের সাথে সংযুক্ত থাকে।

**বিপাক:** প্রায় ৯৫% বিসোপ্রোলল কিডনী দিয়ে এবং ২% পায়ু পথ দিয়ে নির্গত হয়। এ্যামলোডিপিন যকৃত দ্বারা অতিমাত্রায় বিপাক হয়ে প্যারেন্ট কমপাউন্ডের ১০% নিক্সিয়াজে বিপাক হয় এবং ৬০% বিপাকীয় পদার্থ মূত্রের সাথে নির্গত হয়। **নিষ্কাশন:** বিসোপ্রোললের প্রায় ৫০% লিভার দ্বারা এবং ৫০% কিডনী দ্বারা বের হয়। এর নিষ্কাশন হার ১৫ লিটার/ঘন্টা, অর্ধায়ু ১০-১২ ঘন্টা। এ্যামলোডিপিন প্রাঞ্জমাত্রে এর ঘনত্ব অর্ধেক হতে সময় লাগে প্রায় ৩৫-৫০ ঘন্টা এবং দৈনিক একটি ডোজের সাথে সামঞ্জস্যপূর্ণ।

### উপাদান

বিসলল<sup>®</sup> ম্যাক্স ২.৫/৫ মিগ্রা ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে বিসোপ্রোলল ফিউমারেট ইউএসপি ২.৫ মিগ্রা এবং এ্যামলোডিপিন ৫ মিগ্রা।

### নির্দেশনা

বিসোপ্রোলল ফিউমারেট ও এ্যামলোডিপিনের কথিনেশনটি উচ্চ রক্তচাপ এবং এ্যানজিনার ক্ষেত্রে অতিমাত্রায় নির্দেশিত। যেসব রোগীরা সমপরিমাণ বা আলাদা মাত্রার ওষুধ নিয়েও উচ্চ রক্তচাপ নিয়ন্ত্রণ করতে পারছেন না তাদের ক্ষেত্রেও বিসোপ্রোলল ফিউমারেট + এ্যামলোডিপিন নির্দেশিত।

### মাত্রা ও প্রয়োগ

শুরুতে মাত্রা ২.৫/৫ মিগ্রা দৈনিক ১ বার। সর্বোচ্চ দৈনিক দুটি ট্যাবলেট বিভিন্ন ক্লিনিক্যাল পরীক্ষায় নির্দেশিত হয়েছে।

### বিরুদ্ধ ব্যবহার (যেসব ক্ষেত্রে ব্যবহার করা যাবে না)

কার্ডিওজেনিক শক, কার্ডিয়াক ফেইলিউর, দ্বিতীয় বা তৃতীয় বা তৃতীয় মাত্রার এভি ব্লক এবং চিহ্নিত সাইনাস ব্রাডিকার্ডিয়াসহ রোগীদের ক্ষেত্রে বিসোপ্রোলল ব্যবহার করা যাবে না। যেসব রোগীরা ভাইহাইড্রোপিরিডিন, এ্যামলোডিপিন বা এর এক্সিপিয়েন্ট এর প্রতি সংবেদনশীল তারা এ্যামলোডিপিন গ্রহণ করতে পারবেন না। এটি কার্ডিওজেনিক শক, স্ট্রোকোসিস এবং অস্থিতিশীল এ্যানজিনা (খিনজম্যাটাল এ্যানজিনা বাদে) -তে ব্যবহার করা যাবে না।

### পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

নিম্নলিখিত কিছু পার্শ্বপ্রতিক্রিয়াগুলি এই ওষুধ গ্রহণের ফলে হতে পারে: ক্লান্তি, মাথা ঘোরা, মাথা ব্যথা, বমি-বমি ভাব, ডায়রিয়া, কোষ্ঠকাঠিন্য, ব্রাডিকার্ডিয়া ক্লেশিং, বুক ধড়ফড়, নিম্ন রক্তচাপ, পেরিফেরাল ইডেমা ইত্যাদি।

### গর্ভাবস্থা ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

US FDA অনুযায়ী বিসোপ্রোলল এবং এ্যামলোডিপিন উভয়েরই প্রেগন্যান্সি ক্যাটাগরি সি। এই কথিনেশনটি গর্ভাবস্থায় শুধুমাত্র তখনই ব্যবহার করা যাবে যখন গর্ভস্থ শিশুর ক্ষতির তুলনায় সুবিধার মাত্রা বেশি হবে। স্তন্যদানকালে এই কথিনেশনটির ব্যবহার বন্ধ রাখতে হবে।

### সতর্কতা

কিডনী (ক্রিয়েটিনিন ক্লিয়ারেন্স <২০ মিলি/মিনিট) বা লিভার বিকলতা এবং ব্রঙ্কোপাজম এর ক্ষেত্রে সতর্কতা অবলম্বন করা উচিত।

**অভিঘাতের ঝুঁকি:** যেসকল রোগীরা বিভিন্ন ধরনের এলার্জেন-এর উপস্থিতিতে বিভিন্ন অভিঘাত বা ঝুঁকিতে পড়ে তাদের ক্ষেত্রে বিসোপ্রোলল ব্যবহারের সমস্যা হতে পারে। যেসব রোগী ধমনীর স্টেনোসিস, যকৃতের দুর্বলতায় ভোগে তাদের ক্ষেত্রে এ্যামলোডিপিন ব্যবহারে সতর্কতা অবলম্বন করা উচিত।

### অন্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

বিসোপ্রোলল ফিউমারেট অন্যান্য বিটা ব্লকারের সাথে দেওয়া উচিত নয়। এ্যামিওডারন, লিডোকেইন AV সঞ্চালনকে বাধাগ্রস্থ করতে পারে। কোন রোগী যদি বিসোপ্রোলল এর সাথে ক্লোনিডিন, মিথাইলডোপা ব্যবহার করে, সেক্ষেত্রে 'প্রতিক্রিয়া নিম্ন রক্তচাপ' এড়ানোর জন্যে এসব ওষুধ বন্ধ করার পূর্বে বিসোপ্রোলল বন্ধ করতে হবে।

এ্যামলোডিপিন থায়াজাইড ডাইইউরেটিকস, বিটা ব্লকারস, নাইট্রেটস, নাইট্রোগ্লিসেরিন, নন-স্টেরয়ডাল এন্টি ইনফ্লামেটরি ওষুধ, এন্টিবায়োটিকস এবং মুখে খাওয়ার হাইপোগ্লাইসেমিক ওষুধের সাথে নিরাপদভাবেই খাওয়া যায়। এ্যামলোডিপিন এর সাথে রিফম্পিসিন এর মতো CYP3A4 ওষুধের ব্যবহারে সতর্কতা অবলম্বন করা উচিত।

### মাত্রাধিক্য

সবচেয়ে উল্লেখযোগ্য অতিমাত্রায় ক্রিয়াসমূহ হচ্ছে ব্রাডিকার্ডিয়া, নিম্নরক্তচাপ, হার্ট ফেইলিওর, ব্রঙ্কোপাজম এবং হাইপোগ্লাইসেমিয়ার অতি অল্প সংখ্যক অতি মাত্রার অভিযোগ রয়েছে।

সংরক্ষণ: আলো থেকে দূরে ঠাণ্ডা (২৫°সে. এর নীচে) ও শুষ্কস্থানে রাখুন।

উপস্থাপনা: বিসলল<sup>®</sup> ম্যাক্স ২.৫/৫ মিগ্রা ট্যাবলেট: প্রতি কার্টনে ব্লিটারের অ্যালু-অ্যালু স্যাশে প্যাকে রয়েছে ১৪x৩ ট্যাবলেট।



Manufactured by  
**Opsonin Pharma Limited**  
Rupatali, Barishal, Bangladesh.  
® Registered Trade Mark.