

Blopress® Tablet
8 mg and 16 mg
Candesartan Cilexetil

COMPOSITION

Blopress tablets 8 mg are round pale pink tablets with a single score line on one sides. Each tablet contains 8 mg candesartan cilexetil.

Blopress tablets 16 mg are round pink tablets with no score. Each tablet contains 16 mg candesartan cilexetil.

PHARMACOLOGICAL ACTIONS

Angiotensin II is the primary vasoactive hormone of the renin-angiotensin-aldosterone system and plays a significant role in the pathophysiology of hypertension, heart failure and other cardiovascular disorders. It is also has an important role in the pathogenesis of end organ hypertrophy and damage.

The major physiological effects of angiotensin II, such as vasoconstriction, aldosterone stimulation, regulation of salt and water homeostasis and stimulation of cell growth, are mediated via the type I (AT₁) receptor.

Blopress is a prodrug suitable for oral use. It is rapidly converted to the active drug, candesartan, by ester hydrolysis during absorption from the gastrointestinal tract. Blopress is an angiotensin II receptor antagonist, selective for AT₁ receptor, with tight binding to and slow dissociation from the receptor. It has no agonist activity.

Candesartan does not inhibit ACE, which convert angiotensin I to angiotensin II and degrades bradykinin. There is no effect on ACE and no potentiation of bradykinin or substance P. In controlled clinical trials comparing Blopress with ACE-inhibitor, the incidence of cough was lower in patients receiving Blopress. Candesartan does not bind to or block other hormone receptors or ion channels known to be important in cardiovascular regulation.

Hypertension

In hypertension, Blopress causes a dose-dependent, long lasting reduction in arterial blood pressure. The antihypertensive action is due to decreased systemic peripheral resistance, while heart rate, stroke volume and cardiac output are not affected. There is no indication of serious exaggerate first –dose hypotension or rebound effect after cessation of treatment.

Blopress is effective in all grades of hypertension.

After administration of a single dose. Onset of antihypertensive effect generally occurs within 2 hours. With continuous treatment, the maximum reduction in blood pressure with any dose generally attained within 4 weeks and is sustained during long-term treatment. It provides effective and smooth blood pressure reduction over the 24-hr with little difference between maximum and trough effects during the dosing interval.

When Blopress is used together with hydrochlorothiazide, the reduction in blood pressure is additive. Blopress is similarly effective in patients irrespective of age and gender.

Blopress increases renal blood flow and either has no effect on, or increases glomerular filtration rate while renal vascular resistance and filtration fraction are reduced. Blopress has no adverse effect on blood glucose or lipid profile.

Heart failure

Treatment with candesartan cilexetil reduces mortality, reduces hospitalization due to heart failure and improves symptoms in patients with left ventricular systolic dysfunction as shown in the Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) programme.

This multinational, placebo controlled, double-blind study programme in chronic heart failure (CHF) patients with NYHA functional class II to IV consisted of three separate studies: CHARM-Alternative (n=2,028) in patients with LVEF ≤40% not treated with an ACE inhibitor because of intolerance (mainly due to cough, 72%), CHARM-Added (n=2,548) in patients with LVEF ≤40% and treated with an ACE inhibitor, and CHARM-Preserved (n=3,023) in patients with LVEF >40%. Patients on optimal CHF therapy at baseline were

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

randomised to placebo or candesartan cilexetil (titrated from 4 mg or 8 mg once daily to 32 mg once daily or the highest tolerated dose, mean dose 24 mg) and followed for a median of 37.7 months. After 6 months of treatment 63% of the patients still taking candesartan cilexetil (89%) were at the target dose of 32 mg.

In CHARM-Alternative, the composite endpoint of cardiovascular mortality or first CHF hospitalisation was significantly reduced with candesartan in comparison with placebo (hazard ratio (HR) 0.77, 95% CI 0.67-0.89, $p < 0.001$). This corresponds to a relative risk reduction of 23%. Fourteen patients needed to be treated for the duration of the study to prevent one patient from dying of a cardiovascular event or being hospitalised for treatment of heart failure. The composite endpoint of all-cause mortality or first CHF hospitalisation was also significantly reduced with candesartan (HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, $p = 0.001$). Both the mortality and morbidity (CHF hospitalisation) components of these composite endpoints contributed to the favourable effects of candesartan. Treatment with candesartan cilexetil resulted in improved NYHA functional class ($p = 0.008$).

In CHARM-Added, the composite endpoint of cardiovascular mortality or first CHF hospitalisation was significantly reduced with candesartan in comparison with placebo (HR 0.85, 95% CI 0.75-0.96, $p = 0.011$). This corresponds to a relative risk reduction of 15%. Twenty-three patients needed to be treated for the duration of the study to prevent one patient from dying of a cardiovascular event or being hospitalised for treatment of heart failure. The composite endpoint of all-cause mortality or first CHF hospitalisation was also significantly reduced with candesartan (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, $p = 0.021$). Both the mortality and morbidity components of these composite endpoints contributed to the favourable effects of candesartan. Treatment with candesartan cilexetil resulted in improved NYHA functional class ($p = 0.020$).

In CHARM-Preserved, no statistically significant reduction was achieved in the composite endpoint of cardiovascular mortality or first CHF hospitalisation (HR 0.89, 95% CI 0.77-1.03, $p = 0.118$). The numerical reduction was attributable to reduced CHF hospitalisation. There was no evidence of effect on mortality in this study.

All-cause mortality was not statistically significant when examined separately in each of the three CHARM studies. However, all-cause mortality was also assessed in pooled populations, CHARM-Alternative and CHARM-Added (HR 0.88, 95% CI 0.79-0.98, $p = 0.018$) and all three studies (HR 0.91, 95% CI 0.83-1.00, $p = 0.055$).

The beneficial effects of candesartan on cardiovascular mortality and CHF hospitalization were consistent irrespective of age, gender and concomitant medication. Candesartan was effective also in patients taking both beta-blockers and ACE inhibitors at the same time, and the benefit was obtained whether or not patients were taking ACE inhibitors at the target dose recommended by treatment guidelines.

In patients with CHF and depressed left ventricular systolic function (left ventricular ejection fraction, LVEF $\leq 40\%$), candesartan decreases systemic vascular resistance and pulmonary capillary wedge pressure, increases plasma renin activity and angiotensin II concentration, and decreases aldosterone levels.

INDICATION

- Hypertension
- Treatment of patients with heart failure and impaired left ventricular systolic function (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) when ACE-inhibitors are not tolerated.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage in Hypertension :

The recommended dose of Blopress is 4 mg once daily. The dose should be titrated according to response up to 16 mg once daily. The maximum antihypertensive effect is attained within 4 weeks after initiation of treatment.

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Use in the Elderly

No dosage adjustment is necessary for patients up to 75 year. In patients > 75 years, an initial dose of 2 mg once daily is recommended. The dose may be titrated up according to response.

Use in patients with impaired renal function

No dosage adjustment is necessary in patients with mild renal impairment. In patients with moderate to severe renal impairment, an initial dose 2 mg once daily is recommended. The dose may be titrated up according to response.

Use in the patient with impaired hepatic function

An initial dose of 2 mg once daily is recommended in patients with mild to moderate hepatic impairment. The dose may be titrated up according to response. There is no experience in patients with severe hepatic impairment.

Concomitant therapy

Blopress may be administered with other antihypertensive agents.

Use in children

The safety and efficacy of Blopress have not been established in children.

Dosage in Heart Failure :

The usual recommended initial dose of Blopress is 4 mg once daily. Up-titration to the target dose of 32 mg once daily or the highest tolerated dose is done by doubling the dose at intervals of at least 2 weeks.

Special patient populations

No initial dose adjustment is necessary for elderly patients or in patients with intravascular volume depletion, renal impairment or mild to moderate hepatic impairment.

Concomitant therapy

Blopress can be administered with other heart failure treatment, including ACE-inhibitors, beta-blockers, diuretics and digitalis or a combination of these medicinal products.

The combination of an ACE inhibitor, a potassium – sparing diuretic (e.g. spironolacton) and Blopress is not recommended and should be considered only after careful evaluation of the potential benefits and risks.

Administration :

Blopress should be taken once daily with or without food.

Use in children and adolescents :

The safety and efficacy of Blopress have not been established in children and adolescents (under 18 years).

CONTRAINDICATION

- Hypersensitivity to any component of Blopress
- Pregnancy and lactation
- Severe hepatic impairment and/or cholestasis
- The use of Blopress in combination with alliskiren – containing medicines in patients with diabetes or moderate to severe renal impairment ($GFR < 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$)

UNDESIRABLE EFFECTS***Treatment of Hypertension :***

In controlled clinical studies, adverse events were mild and transient and comparable to placebo. The overall incidence of adverse events showed no association with dose or age.

Withdrawals from treatment due to adverse events were similar with candesartan cilexetil (3.1%) and placebo (3.2%).

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

In a pooled analysis of clinical trial data, the following common (>1/100) adverse reactions with candesartan cilexetil were reported based on an incidence of adverse events with at least 1% higher than the incidence seen with placebo :

Nervous system disorders

Dizziness/vertigo, headache.

Infections and infestations

Respiratory infection.

Laboratory findings

In general, there were no clinically important influences of Blopress on routine laboratory variables. As for other inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, small decreases in haemoglobin have been seen. Increases in creatinine, urea or potassium and decrease in sodium have been observed.

Increases in S-GPT were reported as adverse events slightly more often with Blopress than the placebo (1.3% vs 0.5%). No routine monitoring of laboratory variables is usually necessary for patients receiving Blopress. However, in patients with renal impairment, periodic monitoring of serum potassium and creatinine levels is recommended.

Treatment of Heart Failure :

The adverse experience profile of Blopress in heart failure patients was consistent with the pharmacology of the drug and the health status of the patients. Adverse reactions commonly ($\geq 1/100$, $< 1/10$) seen were :

Vascular disorders

Hypotension.

Metabolism and nutrition disorders

Hyperkalaemia.

Renal and urinary disorders

Renal impairment.

Laboratory findings

Increases in creatinine, urea and potassium. Periodic monitoring of serum creatinine and potassium is recommended.

Post Marketing (hypertension and heart failure) :

The following adverse reactions have been reported very rarely ($< 1/10.000$) in post marketing experiences :

Blood and lymphatic system disorders

Leukopenia, neutropenia and agranulocytosis.

Metabolism and nutrition disorders

Hyperkalaemia, hyponatremia.

Ear and labyrinth disorders

Tinnitus

Nervous system disorders

Dizziness, headache.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Cough

Gastrointestinal disorders

Nausea.

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Hepato-biliary disorders

Increased liver enzymes, abnormal hepatic function or hepatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Angioedema, rash, urticaria, pruritus.

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Back pain, arthralgia, myalgia.

Renal and urinary disorders

Renal impairment, including renal failure in susceptible patients.

PRECAUTIONS*Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with aliskiren-containing medicines.*

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) by combining Blopess and aliskiren is not recommended since there is an increased risk of hypotension, hyperkalemia, and changes in renal function.

The use of Blopess with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes or moderate to severe renal impairment ($\text{GFR} < 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$).

Renal impairment

As with other agents inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible patients treated with Blopess.

When Blopess is used in hypertensive patients with renal impairment, periodic monitoring of serum potassium and creatinine levels is recommended. There is limited experience in patients with very severe or end-stage renal impairment ($\text{Cl}_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). In these patients Blopess should be carefully titrated with thorough monitoring of blood pressure.

Evaluation of patients with heart failure should include periodic assessments of renal function, especially in elderly patients 75 years or older, and patients with impaired renal function. During dose titration of Blopess, monitoring of serum creatinine and potassium is recommended. Clinical trials in heart failure did not include patients with serum creatinine $> 265 \mu\text{mol/L}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Concomitant therapy with an ACE inhibitor in heart failure

The risk of adverse events, especially hypotension, hyperkalemia and renal function impairment (including acute renal failure), may increase when Blopess is used in combination with an ACE inhibitor. Patients with such treatment should be monitored regularly and carefully.

Hemodialysis

During dialysis the blood pressure may be particularly sensitive to AT_1 - receptor blockade as a result of reduced plasma volume and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Therefore Blopess should be carefully titrated with thorough monitoring of blood pressure in patients on haemodialysis.

Renal artery stenosis

Renal function may worsen in patients with renal artery stenosis.

Other medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, i.e. angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, may increase blood urea and serum creatinine in patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney. A similar effect may be anticipated with angiotensin II receptor antagonists.

Kidney transplantation

There is no experience regarding the administration of Blopess in patients with a recent kidney transplantation.

Hypotension

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Hypotension may occur during treatment with Blopress in heart failure patients. As described for other agents acting on the renin-angiotensin-aldosterone system, it may also occur in hypertensive patients with intravascular volume depletion such as those receiving high dose diuretics. Caution should be observed when initiating therapy and correction of hypovolemia should be attempted.

Anaesthesia and surgery

Hypotension may occur during anaesthesia and surgery in patients treated with angiotensin II antagonists due to blockade of the renin-angiotensin system. Very rarely, hypotension may be severe such that it may warrant the use of intravenous fluids and/or vasopressors.

Aortic and mitral valve stenosis (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

As with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from haemodynamically relevant aortic or mitral valve stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Primary hyperaldosteronism

Patients with primary hyperaldosteronism will not generally respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. Therefore, the use of Blopress is not recommended.

Hyperkalaemia

Co-administration with potassium – sparing diuretics may result in increased potassium level. Based on experience with the use of other medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, concomitant use of Blopress with potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium, or other medicinal products that may increase potassium levels (e.g. heparin) may lead to increase in serum potassium in hypertensive patients.

In heart failure patients treated with Blopress, hyperkalaemia may occur. During treatment with Blopress in patients with heart failure, periodic monitoring of serum potassium is recommended, especially when taken concomitantly with ACE inhibitors and potassium-sparing diuretics such as spironolactone.

Severe hepatic impairment and/or cholestasis

There is no experience in patients with severe hepatic impairment and / or cholestasis.

General

In patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis), treatment with other medicinal products that affect this system has been associated with acute hypotension, azotaemia, oliguria or, rarely, acute renal failure. The possibility of similar effects cannot be excluded with angiotensin II receptor antagonists. As with any antihypertensive agent, excessive blood pressure decrease in patients with ischaemic cardiopathy or ischaemic cerebrovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

INTERACTIONS

No drug interactions of clinical significance have been identified.

Compounds which have been investigated in clinical pharmacokinetic studies include hydrochlorothiazide, warfarin, digoxin, oral contraceptives (i.e. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine and enalapril.

Candesartan is eliminated only to a minor extent by hepatic metabolism (CYP2C9). Available interaction studies indicate no effect on CYP2C9 and CYP3A4 but the effect on other cytochrome P450 isoenzymes is presently unknown.

The antihypertensive effect of Blopress may be enhanced by other antihypertensives.

Based on CCDS Candesartan Cilxetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Based on experiences with the use of other drugs that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salts substitutes containing potassium, or other drugs that may increase potassium levels (e.g. heparin) may lead to increase in serum potassium.

Lithium

Reversible increase in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors. A similar effect may occur with angiotensin II receptor antagonists and careful monitoring of serum lithium levels is recommended during concomitant use.

NSAIDs

As with other antihypertensive agents, the antihypertensive effect of candesartan may be attenuated by non-steroidal anti-inflammatory drugs such as indomethacin, selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid dan non-selective NSAIDs.

As with ACE inhibitors, concomitant use of angiotensin II receptor antagonists and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function, including possible acute renal failure, and an increase in serum potassium, especially in patients with poor pre-existing renal function. The combination should be administered with caution, especially in older and volume-depleted patients.

Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy and periodically thereafter.

Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

Dual blockade of the RAAS with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy.

The bioavailability of candesartan is not affected by food.

OVERDOSAGE

Symptoms:

Based on pharmacological considerations, the main manifestation of an overdose is likely to be symptomatic hypotension and dizziness. In individual case reports of overdose (of up to 672 mg candesartan cilexetil), patient recovery was uneventful.

Management :

If symptomatic hypotension should occur, symptomatic treatment should be instituted and vital signs monitored. The patient should be placed supine with legs elevated. If this is not sufficient, plasma volume should be increased by infusion of, e.g. isotonic saline solution. Sympathomimetic drugs may be administered if the previously-mentioned measures are not sufficient.

Blopress is not removed by haemodialysis.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Use in pregnancy

There are very limited data from the use of Blopress in pregnant woman. These data are insufficient to allow conclusions about potential risk for the foetus when used during the first trimester. In humans, foetal renal perfusion, which is dependent upon the development of the renin-angiotensin-aldosterone system, begins in the second trimester. Thus, risk to the foetus increases if Blopress is administered during the second or third trimesters of pregnancy. When used in pregnancy during the second and third trimesters, medicinal products that acts directly on the renin-angiotensin system can cause foetal and neonatal injury (hypotension, renal dysfunction, oliguria and/or anuria, oligohydramnios, skull hypoplasia, intrauterine growth retardation) and death. Cases of lung hypoplasia, facial abnormalities and limb contractures have also been described.

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Animal studies with candesartan cilexetil have demonstrated late foetal and neonatal injury in the kidney. The mechanism is believed to be pharmacologically mediated through effects on the renin-angiotensin-aldosterone system.

Based on the above information, Blopress should not be used in pregnancy. If pregnancy is detected during treatment, Blopress should be discontinued.

Use in lactation

It is not known whether candesartan is excreted in human milk. However candesartan is excreted in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, Blopress should not be given during breast-feeding.

Effects on ability to drive and use Machines

The effect of candesartan on the ability to drive and use machines has not been studied but based on its pharmacodynamic properties is unlikely to affect this ability. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that dizziness or weariness may occur during treatment.

STORAGE

Store at below 30°C and protect from light.

SHELF LIFE

3 years.

PACKAGE

Box 14 Tablets (2 Blisters @ 7 Tablets)

REGISTRATION NUMBER

8 mg, DKL9825101910A1

16 mg, DKL9825101910B1

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY



Manufactured by PT . TAKEDA INDONESIA, Bekasi Indonesia
Licensed by TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD, Osaka, Japan

Based on CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 dated June 19, 2021.

Tablet Blopess®

8 mg dan 16 mg

Candesartan Cilexetil

KOMPOSISI

- Tablet Blopess 8 mg : Tablet berbentuk bulat bergaris belah pada satu sisinya, berwarna merah muda pucat, mengandung candesartan cilexetil 8 mg.
- Tablet Blopess 16 mg : Tablet berbentuk bulat, berwarna merah muda, tanpa garis belah pada kedua sisi, mengandung candesartan cilexetil 16 mg.

FARMAKOLOGI

Angiotensin II adalah hormon vasoaktif utama pada sistim renin-angiotensin aldosteron dan sangat berperan pada patofisiologi hipertensi, gagal jantung dan gangguan kardiovaskuler lain. Angiotensin II Juga berperan penting pada patogenesis kerusakan dan hipertropi organ target.

Efek fisiologi utama dari angiotensin II seperti vasokonstriksi, perangsangan aldosteron, pengaturan homeostatis air dan garam, dan perangsangan pertumbuhan sel adalah melalui reseptor tipe I (AT₁).

Blopess adalah prodrug yang digunakan per oral. Prodrug tersebut berubah menjadi bentuk aktifnya yaitu candesartan sewaktu diabsorpsi di saluran pencernaan dengan mengalami hidrolisa ester. Blopess adalah antagonis reseptor angiotensin II, yang selektif terhadap reseptor AT₁, ikatannya sangat kuat dan terlepas dari reseptor secara perlahan-lahan. Candesartan tidak mempunyai efek agonis.

Candesartan tidak menghambat ACE yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dan mengubah bradikinin. Tidak mempengaruhi ACE dan tidak ada efek potensiasi terhadap bradikinin atau substansi P. Pada percobaan klinis terkontrol yang membandingkan Blopess dengan ACE-inhibitors, frekuensi batuk lebih rendah pada pasien yang menerima Blopess. Candesartan tidak berikatan atau menghambat reseptor hormon lain atau saluran ion yang diketahui penting dalam pengaturan kardiovaskuler.

Hipertensi

Pada hipertensi, penurunan tekanan darah oleh Blopess dipengaruhi oleh dosis yang diberikan. Efek antihipertensi disebabkan oleh menurunnya resistensi sistemik perifer, tanpa mempengaruhi denyut jantung, volume sekuncup dan curah jantung. Tidak dijumpai adanya tanda-tanda "first dose hypotension" atau "rebound effect" setelah obat dihentikan.

Blopess efektif pada semua tingkatan hipertensi.

Setelah pemberian Blopess dosis tunggal, mula kerja antihipertensi dicapai dalam waktu 2 jam.

Dengan pengobatan yang terus menerus, penurunan maksimal tekanan darah dengan berbagai dosis dicapai dalam waktu 4 minggu dan bertahan selama pengobatan diberikan. Blopess efektif dan secara perlahan tapi pasti menurunkan tekanan darah selama lebih dari 24 jam dengan sedikit perbedaan efektifitas antara konsentrasi maksimum dengan konsentrasi terendah dari obat tersebut.

Penggunaan Blopess bersamaan dengan hidroklorotiazid, penurunan tekanan darah menjadi bertambah. Efektifitas Blopess tidak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin.

Blopess meningkatkan aliran darah di ginjal dan tidak mempengaruhi, atau meningkatkan kecepatan filtrasi glomeruli, sementara tahanan pembuluh darah ginjal dan fraksi filtrasi menurun. Pemberian Blopess tidak mempengaruhi glukosa atau profil lipid dalam darah.

Gagal Jantung

Pengobatan dengan candesartan cilexetil mengurangi angka mortalitas dan rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung dan memperbaiki gejala pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri, seperti ditunjukkan pada studi CHARM (*Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Pada studi tersamar ganda, dengan kontrol plasebo, multinasional, pada pasien gagal jantung kronik dengan fungsi NYHA kelas II sampai IV terdiri dari 3 studi yang terpisah : *CHARM alternative* (n=2,028) pada pasien LVEF ≤ 40% yang tidak diterapi dengan ACE inhibitor karena tidak toleran (terutama akibat batuk, 72%), *CHARM-Added* (n=2,548) pada pasien dengan LVEF ≤40% dan diterapi dengan ACE inhibitor, dan *CHARM-preserved* (n=3,023) pada pasien dengan LVEF > 40%. Pasien gagal jantung kronik yang telah mendapat terapi optimal secara acak mendapatkan plasebo atau candesartan cilexetil (dosis ditingkatkan dari 4 mg atau 8 mg sekali sehari menjadi 32 mg sekali sehari atau menjadi dosis tertinggi yang dapat ditolerir, dosis rata-rata 24 mg) dan diikuti sampai dengan sekitar 37.7 bulan. Setelah 6 bulan pengobatan 63% pasien masih menggunakan candesartan cilexetil (89%) pada target dosis 32 mg.

Pada *CHARM-alternative*, hasil akhir gabungan dari mortalitas kardiovaskuler atau rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronik menurun secara signifikan pada kelompok candesartan dibandingkan kelompok plasebo (HR 0.77, 95% CI 0.67-0.89, $p < 0.001$). Hal ini sejalan dengan penurunan resiko relatif 23%. 14 pasien perlu diobati selama masa studi ini untuk mencegah seorang pasien meninggal akibat kasus kardiovaskuler atau harus dirawat untuk pengobatan gagal jantung. Hasil akhir gabungan dari semua kasus mortalitas atau rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronis juga menurun secara signifikan pada kelompok candesartan (HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, $p = 0.001$). Komponen mortalitas dan morbiditas (rawat inap pada kasus gagal jantung kronis) dari hasil akhir gabungan menunjukkan manfaat dari pemakaian candesartan. Pengobatan dengan candesartan cilexetil menyebabkan perbaikan kelas fungsi NYHA ($p = 0.008$).

Pada *CHARM-Added*, hasil akhir gabungan dari kasus mortalitas kardiovaskuler atau rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronis menurun secara signifikan pada kelompok candesartan dibandingkan kelompok plasebo (HR 0.85, 95% CI 0.75-0.96, $p = 0.011$). Hal ini sejalan dengan penurunan resiko relatif 15%. 23 pasien perlu diobati selama masa studi ini untuk mencegah seorang pasien meninggal akibat kasus kardiovaskuler atau harus dirawat inap untuk pengobatan gagal jantung. Hasil akhir gabungan dari semua kasus mortalitas atau rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronik juga menurun secara signifikan pada kelompok candesartan (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, $p = 0.021$). Komponen mortalitas dan morbiditas dari hasil akhir gabungan menunjukkan manfaat dari pemakaian candesartan. Pengobatan candesartan cilexetil menyebabkan perbaikan kelas fungsi NYHA ($p = 0.020$).

Pada *CHARM-Preserved*, tidak terdapat penurunan yang signifikan secara statistik yang dicapai pada hasil akhir gabungan dari kasus mortalitas kardiovaskuler atau rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronik (HR 0.89, 95% CI 0.77-1.03, $p = 0.118$). Penurunan ini diakibatkan oleh menurunnya kasus rawat inap yang diakibatkan oleh gagal jantung kronik. Tidak ada bukti pengaruh terhadap mortalitas pada studi ini.

Semua kasus mortalitas tidak signifikan secara statistik ketika diuji secara terpisah pada masing-masing 3 studi *CHARM*. Walaupun, semua kasus mortalitas juga diuji pada kelompok populasi, *CHARM-Alternative* dan *CHARM-Added* (HR 0.88, 95% CI 0.79-0.98, $p = 0.018$) dan ketiga studi (HR 0.91, 95% CI 0.83-1.00, $p = 0.055$).

Manfaat yang diperoleh dari candesartan terhadap kematian karena kardiovaskuler dan rawat inap karena gagal jantung adalah konsisten tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin atau pengobatan lain yang sedang berlangsung. Candesartan juga efektif digunakan bersamaan dengan beta-blokер ataupun penghambat ACE, manfaat juga diperoleh terlepas dari apakah pasien menggunakan penghambat ACE dengan dosis sesuai target yang dianjurkan oleh panduan atau tidak.

Pada pasien gagal jantung dan fungsi sistolik ventrikel kiri yang berkurang ($LVEF \leq 40\%$), candesartan menurunkan resistensi vaskuler sistemik dan tekanan kapiler pulmonari, meningkatkan aktivitas renin plasma dan konsentrasi angiotensin II serta menurunkan kadar aldosteron.

INDIKASI

- Hipertensi
- Pengobatan pada pasien dengan gagal jantung dan gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri ($LVEF \leq 40\%$) ketika obat penghambat ACE tidak ditolerir.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Dosis pada Hipertensi :

Dosis awal Blopress adalah 4 mg per hari. Dosis dinaikkan sesuai dengan respons pengobatan sampai maksimum 16 mg sehari. Efek antihipertensi maksimal akan dicapai dalam waktu 4 minggu setelah pengobatan.

Penggunaan pada orang tua :

Tidak diperlukan penyesuaian dosis awal bila diberikan pada pasien berumur sampai 75 tahun. Pada pasien di atas 75 tahun dianjurkan diberi dengan dosis awal 2 mg sekali sehari dan dosis dapat ditingkatkan tergantung dari respons.

Penggunaan pada pasien dengan kegagalan fungsi ginjal :

Tidak diperlukan penyesuaian dosis bila diberikan pada pasien dengan kegagalan ginjal ringan. Pada pasien dengan kegagalan ginjal sedang dan berat dianjurkan, pemberian Blopess dengan dosis awal 2 mg sekali sehari dan dosis dapat ditingkatkan sesuai dengan respons.

Penggunaan pada pasien dengan kegagalan fungsi hati :

Pada pasien dengan kegagalan hati ringan dan sedang dianjurkan, pemberian Blopess dengan dosis awal 2 mg sehari, dan dosis dapat ditingkatkan sesuai respons.

Belum ada pengalaman penggunaan Blopess pada pasien dengan penyakit hati berat.

Blopess dapat diberikan bersamaan dengan obat antihipertensi lain.

Penggunaan pada anak-anak :

Tidak ada pengalaman tentang keamanan dan efikasi pemberian Blopess pada anak-anak.

Dosis pada Gagal Jantung :

Dosis awal yang dianjurkan adalah 4 mg per hari. Peningkatan dosis sampai dengan 32 mg sekali per hari atau dosis tertinggi yang dapat ditoleransi, dilakukan dengan menggandakan dosis dengan interval minimal 2 minggu.

Populasi pasien tertentu:

Tidak diperlukan penyesuaian dosis awal untuk pasien orang tua atau pada pasien dengan pengurangan volume intravaskuler, gangguan ginjal, dan gangguan hati yang ringan sampai sedang.

Terapi kombinasi :

Blopess dapat diberikan dengan pengobatan gagal jantung lainnya, termasuk penghambat ACE, beta-bloker, diuretik dan digitalis atau kombinasi dari obat-obat tersebut.

Kombinasi penghambat ACE, diuretic hemat kalium (seperti Spironolakton) dan Blopess tidak dianjurkan dan hanya dipertimbangkan jika telah melalui evaluasi potensi manfaat dan resiko.

Cara pemberian :

Pemberian Blopess sekali sehari sebelum makan atau setelah makan.

Penggunaan pada anak-anak dan remaja :

Tidak ada pengalaman tentang keamanan dan efek pemberian Blopess pada anak-anak dan remaja (dibawah 18 tahun).

KONTRAINDIKASI

- Penderita yang hipersensitif terhadap komponen-komponen yang dikandung Blopess
- Wanita hamil dan menyusui
- Kerusakan hati yang berat dan / atau kolestasis
- Kombinasi Blopess dengan obat yang mengandung Aliskiren pada pasien diabetes atau gangguan ginjal sedang sampai berat (GFR < 60 ml / min / 1.73 m²)

EFEK YANG TIDAK DIINGINKAN

- **Terapi Hipertensi :**

Pada penelitian klinis terkontrol, efek yang tidak diinginkan bersifat ringan, sementara dan sebanding dengan plasebo, serta tidak berhubungan dengan dosis dan umur.

Penghentian pemberian obat karena timbulnya efek yang tidak diinginkan adalah sama pada kelompok yang diberi candesartan cilexetil (3.1%) dan plasebo (3.2%).

Dari analisa pada data percobaan klinis yang dikumpulkan, efek yang tidak diinginkan, yang umum terjadi (>1/100) pada pemakaian candesartan cilexetil yang dilaporkan berdasarkan kejadian dengan sedikitnya 1% lebih tinggi daripada plasebo adalah :

Kelainan sistim saraf

Pusing/vertigo, sakit kepala.

Infeksi dan infestasi

Infeksi pernafasan.

Pemeriksaan laboratorium

Pada umumnya pemberian Blopess tidak mempengaruhi nilai hasil pemeriksaan laboratorium rutin. Seperti penghambat sistim renin-angiotensin-aldosteron lainnya, terjadi sedikit penurunan hemoglobin. Peningkatan kreatinin, urea atau kalium serta penurunan natrium juga dapat terjadi. Peningkatan S-GPT juga dilaporkan sebagai efek yang tidak diinginkan yang terjadi sedikit lebih sering pada Blopess dibanding dengan plasebo (1.3% vs 0.5%). Tidak diperlukan pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien yang menerima Blopess. Bagaimanapun, pemeriksaan berkala kreatinin serum dan kalium dianjurkan untuk pasien dengan gangguan ginjal.

- **Terapi Gagal Jantung**

Efek yang tidak diinginkan dari Blopess pada pasien gagal jantung dipengaruhi oleh sifat farmakologi obat dan tingkat kesehatan pasien. Efek samping yang umumnya terjadi ($\geq 1/100$, $< 1/10$) adalah :

Kelainan vaskuler
Hipotensi.

Gangguan metabolisme dan nutrisi
Hiperkalemia.

Kelainan ginjal dan saluran kemih
Gangguan ginjal.

Pemeriksaan laboratorium
Terjadi peningkatan kreatinin, urea dan kalium. Dianjurkan pemeriksaan berkala kreatinin serum dan kalium.

Post Marketing (Hipertensi dan Gagal Jantung):

Laporan post marketing mengenai efek yang tidak diinginkan berikut dilaporkan sangat jarang terjadi ($< 1/10.000$), yakni :

Kelainan sistim darah dan limfa
Leukopenia, neutropenia dan agranulositosis.

Kelainan metabolisme dan nutrisi
Hiperkalemia, hiponatremia.

Kelainan telinga dan labirin
Tinnitus

Kelainan sistim saraf
Pusing, sakit kepala.

Kelainan saluran pernafasan, toraks dan mediastinal
Batuk

Kelainan pencernaan
Mual.

Kelainan hepato-biliari
Meningkatnya enzim hati, fungsi hati yang abnormal atau hepatitis.

Kelainan kulit dan jaringan subkutan
Angioudem, kulit kemerahan, urtikaria, pruritus.

Kelainan muskuloskeletal, jaringan ikat dan tulang
Nyeri punggung, artralgia, mialgia.

Kelainan ginjal dan saluran kemih
Gangguan ginjal, termasuk gagal ginjal pada pasien tertentu.

PERHATIAN

Blokade ganda sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA) dengan obat yang mengandung Aliskiren

Blokade ganda sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA) pada terapi kombinasi Bopress dan Aliskiren tidak dianjurkan karena ada peningkatan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan perubahan fungsi ginjal. Penggunaan Bopress dengan Aliskiren dikontraindikasikan untuk pasien diabetes atau gangguan ginjal sedang sampai berat ($GFR < 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$).

Gagal ginjal

Seperti pada obat penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron lainnya, perubahan fungsi ginjal dapat diantisipasi pada pasien tertentu yang diterapi dengan Bopress.

Penggunaan Bopress pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal disarankan melakukan pemeriksaan secara berkala kadar kalium dan kadar kreatinin dalam serum. Pengalaman penggunaan Bopress pada pasien dengan gagal ginjal yang parah dan sudah pada tingkat akhir ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) masih sangat terbatas. Pada pasien seperti ini peningkatan dosis perlu dilakukan secara hati-hati disertai dengan pemeriksaan tekanan darah.

Evaluasi pasien gagal jantung harus meliputi pemeriksaan berkala fungsi ginjal, terutama pada pasien lanjut usia 75 tahun atau lebih, dan pasien gangguan fungsi ginjal. Sewaktu peningkatan dosis Bopress dianjurkan untuk melakukan pengecekan kadar kreatinin dan kalium dalam serum. Percobaan klinis pada gagal jantung tidak menyertakan pasien dengan kreatinin serum $> 265 \mu\text{mol/L}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Terapi kombinasi dengan penghambat ACE pada gagal jantung

Risiko dari efek yang tidak diinginkan, terutama hipotensi, hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal (termasuk gagal ginjal akut), dapat meningkat ketika Bopress digunakan secara kombinasi dengan penghambat ACE. Pasien dengan pengobatan ini harus dimonitor secara teratur dan dengan hati-hati.

Hemodialisa

Selama dialisa, tekanan darah dapat menjadi sangat sensitif terhadap penghambatan reseptor AT_1 sebagai akibat penurunan volume plasma dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Oleh karenanya titrasi Bopress harus dilakukan dengan hati-hati dengan melakukan pengecekan tekanan darah yang teliti pada pasien hemodialisa.

Stenosis arteri renalis

Fungsi ginjal dapat memburuk pada pasien dengan stenosis arteri renalis.

Obat-obat lain yang mempengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron, misal : penghambat ACE dapat meningkatkan urea darah dan kreatinin serum pada pasien stenosis arteri renalis bilateral atau stenosis arteri satu ginjal. Efek yang sama dapat diantisipasi dengan penghambat reseptor angiotensin II.

Transplantasi ginjal

Tidak ada pengalaman yang berhubungan dengan pemberian Bopress pada pasien dengan transplantasi ginjal.

Hipotensi

Hipotensi dapat terjadi selama pengobatan dengan Bopress pada pasien gagal jantung. Seperti yang dideskripsikan pada obat lain yang bekerja pada sistem renin-angiotensin-aldosteron, hipotensi juga dapat terjadi pada pasien hipertensi dengan pengurangan volume intravaskuler seperti pada pasien yang menerima diuretik dosis tinggi. Oleh karena itu perlu hati-hati saat memulai pengobatan dan hipovolemia harus diatasi dahulu sebelum pemberian Bopress.

Anestesi dan operasi

Hipotensi dapat terjadi selama anestesi dan operasi pada pasien yang diberikan penghambat angiotensin II akibat penghambatan sistem renin-angiotensin. Sangat jarang terjadi, hipotensi yang parah dapat timbul sehingga memerlukan cairan intravena and atau vasopressor.

Stenosis katup aorta dan mitral (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Seperti pada pemakaian vasodilator, perhatian khusus ditujukan pada pasien yang menderita akibat hemodinamik yang berhubungan dengan stenosis katup aorta dan mitral, atau *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*.

Hiperaldosteron primer

Pasien dengan hiperaldosteron primer umumnya tidak akan memberikan respons terhadap obat golongan antihipertensi yang bekerja melalui penghambatan sistim renin-angiotensin-aldosteron. Oleh karenanya penggunaan Blopess tidak dianjurkan.

Hiperkalemia

Pemberian bersama dengan diuretic hemat kalium dapat mengakibatkan meningkatnya kadar kalium. Berdasarkan pengalaman pada penggunaan dengan obat lain yang mempengaruhi sistim renin-angiotensin-aldosteron, pemberian Blopess bersamaan dengan diuretik hemat kalium, suplemen kalium, pengganti garam yang mengandung kalium atau obat-obat lainnya yang dapat meningkatkan kadar kalium (seperti : heparin) dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium dalam serum pada pasien hipertensi.

Hiperkalemia dapat terjadi pada pasien gagal jantung yang diberi Blopess dan selama pengobatan dengan Blopess dianjurkan melakukan pemeriksaan berkala kalium dalam serum, terutama ketika penggunaan bersamaan dengan penghambat ACE dan diuretik hemat kalium seperti spironolakton.

Gangguan hati yang berat dan / atau kolestasis

Tidak ada pengalaman pada pasien dengan gangguan hati yang berat dan / atau kolestasis.

Umum

Pada pasien dimana fungsi ginjal dan *vascular tone* sangat tergantung pada aktivitas sistim renin-angiotensin-aldosteron (seperti pasien dengan gagal jantung kongestif atau penyakit ginjal, termasuk stenosis arteri renalis), pengobatan dengan obat-obat lainnya yang mempengaruhi sistim ini telah dikaitkan dengan timbulnya hipotensi akut, azotemia, oliguria atau, yang jarang terjadi yaitu gagal ginjal akut. Kemungkinan efek yang sama tidak dapat dipisahkan dengan penghambat reseptor angiotensin II. Sama seperti antihipertensi lainnya, penurunan tekanan darah yang berlebih pada pasien kardiopati iskemia atau serebrovaskuler iskemia dapat menyebabkan infark miokard atau stroke. Pasien dengan masalah hereditas, yang jarang, yaitu intoleran galaktosa, defisiensi "The Lapp lactase" atau malabsorpsi glukosa-galaktosa tidak boleh menggunakan obat ini.

INTERAKSI OBAT

Tidak ditemukan interaksi obat yang secara klinis bermakna.

Bahan-bahan yang telah diteliti pada penelitian farmakokinetik klinis termasuk : hidroklorotiazid, warfarin, digoksin, kontrasepsi oral (seperti etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin dan enalapril.

Candesartan dieliminasi dalam jumlah kecil melalui metabolisme hati (CYP2C9). Penelitian interaksi yang ada menunjukkan tidak ada efek pada CYP2C9 dan CYP3A4 tetapi efek pada isoenzim sitokrom P450 lainnya belum diketahui sampai sekarang.

Efek antihipertensi Blopess dapat ditingkatkan dengan obat antihipertensi lainnya.

Berdasarkan pengalaman pada penggunaan obat lain yang mempengaruhi sistim renin-angiotensin-aldosteron, pemberian Blopess bersamaan dengan diuretik hemat kalium, suplemen kalium, pengganti garam yang mengandung kalium atau obat-obat lainnya yang dapat meningkatkan kadar kalium (seperti : heparin) dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium dalam serum.

Litium

Peningkatan konsentrasi litium dalam serum dan toksisitas yang reversibel pernah dilaporkan pada penggunaan litium bersama dengan penghambat ACE. Efek yang sama dapat terjadi pada penggunaan antagonis reseptor angiotensin II dan direkomendasikan monitor kadar litium dalam serum selama penggunaan secara kombinasi.

AINS

Seperti pada obat antihipertensi lainnya, penurunan efek antihipertensi dapat terjadi saat Candesartan diberikan bersamaan dengan obat anti-inflamasi non steroid seperti indometasin, penghambat selektif COX-2, asam asetilsalisilat dan AINS non-selektif.

Seperti pada penghambat ACE, terapi kombinasi dengan antagonis reseptor angiotensin II dan AINS dapat menyebabkan peningkatan risiko memburuknya fungsi ginjal, termasuk kemungkinan gagal ginjal akut, dan peningkatan kalium dalam serum, terutama pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk yang sudah ada sebelumnya. Kombinasi tersebut harus diberikan dengan hati-hati, terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kekurangan cairan.

Pasien harus cukup terhidrasi dan pertimbangan untuk memantau fungsi ginjal harus diberikan sejak awal terapi kombinasi dan sesudahnya secara berkala.

Blokade ganda dari Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)

Blokade ganda dari sistem RAA dengan penghambat reseptor angiotensin, penghambat ACE, atau aliskiren dikaitkan dengan peningkatan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan perubahan fungsi ginjal (termasuk gagal ginjal akut) dibandingkan dengan monoterapi.

Bioavailabilitas candesartan tidak dipengaruhi oleh makanan.

OVERDOSIS

Gejala-gejala:

Berdasarkan pertimbangan farmakologi, manifestasi utama dari dosis berlebih kemungkinan adalah hipotensi dan pusing. Pada laporan individual kasus overdosis (sampai 672 mg candesartan cilexetil), pasien dapat kembali pulih tanpa menimbulkan gejala.

Pengelolaan :

Jika gejala hipotensi terjadi, harus dilakukan pengobatan simptomatik dan memonitor tanda-tanda vital. Pasien harus diletakkan pada posisi terlentang dengan tungkai ditinggikan. Bila ini tidak cukup, volume plasma ditingkatkan dengan pemberian infus, seperti : larutan garam isotonik. Obat-obat simpatomimetika dapat diberikan bila tindakan-tindakan di atas dinilai tidak cukup.

Blopress tidak dapat dihilangkan dengan hemodialisa.

KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Penggunaan pada wanita hamil

Data mengenai penggunaan Blopress pada wanita hamil sangat terbatas. Data tersebut tidak cukup untuk menyimpulkan mengenai risiko potensial pada fetus ketika menggunakan Blopress selama trimester pertama. Pada manusia, perfusi ginjal pada fetus, yang tergantung pada perkembangan sistem renin-angiotensin-aldosteron, dimulai pada trimester kedua. Oleh karenanya, risiko pada fetus meningkat jika Blopress diberikan selama trimester kedua dan ketiga kehamilan. Obat yang bekerja secara langsung terhadap sistem renin-angiotensin ketika diberikan pada wanita hamil pada trimester kedua dan ketiga dapat menyebabkan kelainan pada fetus dan neonatus (hipotensi, disfungsi ginjal, oliguria dan / atau anuria, oligohidramnion, hipoplasia tengkorak, retardasi pertumbuhan intrauterin) serta menyebabkan kematian.

Kasus seperti hipoplasia paru-paru, wajah yang abnormal dan kontraktur anggota badan juga pernah dilaporkan.

Studi terhadap binatang dengan candesartan cilexetil memperlihatkan kelainan ginjal pada fetus dan neonatus. Mekanismenya dipercaya terkait dengan efek farmakologi terhadap kerja sistem renin-angiotensin-aldosteron.

Berdasarkan informasi diatas, Blopress tidak boleh digunakan selama kehamilan. Jika diketahui hamil selama pengobatan maka hentikan penggunaan Blopress.

Penggunaan selama masa menyusui

Tidak diketahui apakah candesartan diekskresi pada air susu Ibu. Tetapi penelitian pada tikus, candesartan diekskresikan melalui air susu tikus. Karena berpotensi untuk menimbulkan efek samping pada bayi yang menyusui, maka Blopress tidak boleh diberikan selama menyusui.

Efek pada kemampuan mengendarai kendaraan dan menggunakan mesin

Belum ada studi mengenai efek candesartan terhadap kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin tetapi berdasarkan karakteristik farmakodinamik candesartan tidak memberikan efek terhadap kemampuan tersebut. Pada saat mengendarai kendaraan atau mengoperasikan mesin, penting untuk diperhatikan bahwa pusing dan rasa lelah dapat terjadi selama pengobatan.

CARA PENYIMPANAN

Simpan pada suhu di bawah 30°C, terhindar dari cahaya langsung.

MASA KADALUARSA

3 tahun

KEMASAN

Dus berisi 2 blister @ 7 tablet

NO. REGISTRASI

8 mg, DKL9825101910A1

16 mg, DKL9825101910B1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER**Dibuat oleh PT. Takeda Indonesia, Bekasi, Indonesia****Dengan lisensi dari Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, Jepang**

Berdasarkan CCDS Candesartan Cilexetil ver. 22.0 tanggal 19 Juni 2021.