



MERAVO 49/51mg

Để xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Sacubitril (dưới dạng Sacubitril Sodium 51,178mg) 48,6mg

Valsartan (dưới dạng Valsartan Disodium 56,611mg) 51,4mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (Avicel PH101), Talc (Luzenac Pharma M), Crospovidone (Kollidon CL), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200 Pharma), Magnesium Stearate (Ligamed MF – 3V), Low-substituted hydroxy propyl cellulose (NBD-021), Opadry AMB II 88A520078 Yellow.

Thành phần Opadry AMB II 88A520078 Yellow: Polyvinyl alcohol-part. hydrolyzed, talc, titanium dioxide, GMCC (glyceryl monocaprylocaprate) type 1 / glycerol esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, iron oxide yellow, iron oxide red.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu vàng đến vàng nhạt, hình bầu dục, vát cạnh, hai mặt lõm, không có vạch ở giữa, một mặt có khắc “SV100” và mặt kia khắc “B”.

CHỈ ĐỊNH

Suy tim ở người lớn

Sacubitril/Valsartan được chỉ định ở bệnh nhân trưởng thành để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với phân suất tống máu giảm.

Suy tim ở bệnh nhi

Sacubitril/Valsartan được chỉ định ở trẻ em và thanh thiếu niên từ một tuổi trở lên để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng kèm rối loạn chức năng tâm thu thất trái.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Những xem xét chung

MERAVO không nên dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB). Do nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế ACE, không được bắt đầu sử dụng thuốc này ít nhất 36 giờ sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Valsartan chứa trong Sacubitril/Valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các dạng viên nén bán trên thị trường khác.
Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống liều tiếp theo vào thời gian đã định.

Suy tim ở người lớn

Liều khởi đầu được khuyến nghị của Sacubitril/Valsartan là một viên 49 mg/51 mg hai lần mỗi ngày, ngoại trừ các trường hợp được mô tả dưới đây. Nên tăng gấp đôi liều sau 2-4 tuần tới liều mục tiêu là một viên 97 mg/103 mg hai lần mỗi ngày, tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.
Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp có triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), nên điều chỉnh các sản phẩm thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngừng Sacubitril/Valsartan.

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Sacubitril/Valsartan được dùng kết hợp với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế ACE hoặc ARB khác. Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế ACE hoặc ARB hoặc dùng liều thấp các thuốc này, do đó nên dùng liều khởi đầu 24 mg/26 mg hai lần mỗi ngày và chuẩn độ liều chậm (tăng gấp đôi sau mỗi 3-4 tuần) ở những bệnh nhân này.
Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc huyết áp tâm thu < 100 mmHg. Nên cân nhắc liều khởi đầu 24 mg/26 mg hai lần mỗi ngày cho bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥ 100 đến 110 mmHg.

Suy tim ở bệnh nhi

Bảng 1 cho thấy liều khuyến cáo cho bệnh nhi. Liều khuyến cáo nên được dùng bằng đường uống hai lần mỗi ngày. Nên tăng liều sau mỗi 2-4 tuần đến liều mục tiêu tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.
Viên nén bao phim Sacubitril/Valsartan không thích hợp cho trẻ nặng dưới 40 kg.
Hạt Sacubitril/Valsartan có sẵn cho những bệnh nhân này.

Bảng 1 Chuẩn độ liều khuyến cáo

Thể trọng bệnh nhân	Hai lần mỗi ngày			
	Nửa liều khởi đầu*	Liều khởi đầu	Liều trung gian	Liều đích
Bệnh nhi nhẹ hơn 40 kg	0.8 mg/kg [#]	1.6 mg/kg [#]	2.3 mg/kg [#]	3.1 mg/kg [#]
Bệnh nhi từ 40 kg đến 50 kg	0.8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Bệnh nhi từ 50 kg trở lên	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Nên dùng một nửa liều khởi đầu ở những bệnh nhân chưa dùng thuốc ức chế ACE hoặc ARB hoặc đang dùng liều thấp của các thuốc này, bệnh nhân bị suy thận (mức lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (xem nhóm đối tượng đặc biệt).

0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg và 3,1 mg/kg đề cập đến lượng kết hợp của sacubitril và valsartan và được dùng dưới dạng hạt.

Ở những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế ACE hoặc ARB hoặc dùng liều thấp các thuốc này, nên dùng một nửa liều khởi đầu. Đối với bệnh nhi nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, nên dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg hai lần mỗi ngày (dạng hạt). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều lên liều khởi đầu tiêu chuẩn sau khi chuẩn độ liều khuyến cáo trong Bảng 1 và điều chỉnh sau mỗi 3-4 tuần.

Ví dụ, một bệnh nhi nặng 25 kg mà trước đây chưa dùng thuốc ức chế ACE nên bắt đầu với một nửa liều khởi đầu tiêu chuẩn, tương ứng với 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) hai lần mỗi ngày, được dùng dưới dạng cốm. Sau khi làm tròn đến số viên nang đầy đủ gần nhất, con số này tương ứng với 2 viên nang 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan hai lần mỗi ngày.

Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,3 \text{ mmol/l}$ hoặc có SBP $<$ bách phân vị thứ 5 so với độ tuổi của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về dung nạp (SBP $<$ bách phân vị thứ 5 so với độ tuổi của bệnh nhân, hạ huyết áp có triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), nên điều chỉnh các sản phẩm thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngừng Sacubitril/Valsartan.

Nhóm đặc biệt

Người cao tuổi

Liều lượng phải phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR 60-90 ml/phút/1,73 m²). Nên cân nhắc một nửa liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy thận vừa phải (eGFR 30-60 ml/phút/1,73 m²). Vì có rất ít kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR $< 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) (xem phần 5.1), nên thận trọng khi sử dụng Sacubitril/Valsartan và nên dùng một nửa liều khởi đầu. Ở bệnh nhi nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, nên dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg hai lần mỗi ngày (dạng hạt). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều sau khi chuẩn độ liều khuyến cáo cứ sau 2-4 tuần.

Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và không nên sử dụng Sacubitril/Valsartan.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy gan nhẹ (phân loại Child-Pugh A).

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan vừa phải (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) cao hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Nên thận trọng khi sử dụng Sacubitril/Valsartan ở những bệnh nhân này và nên dùng một nửa liều khởi đầu. Ở bệnh nhi nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, nên dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg hai lần mỗi ngày (dạng hạt). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều sau khi chuẩn độ liều khuyến cáo cứ sau 2-4 tuần.

Sacubitril/Valsartan chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C).

Bệnh nhi

Sự an toàn và hiệu quả của Sacubitril/Valsartan ở trẻ em dưới 1 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần 5.1 nhưng không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Cách dùng

Đường uống

Sacubitril/Valsartan có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Các viên thuốc phải được nuốt với một ly nước. Việc chia nhỏ hoặc nghiền viên thuốc không được khuyến khích.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE. Sacubitril/Valsartan không được dùng cho đến 36 giờ sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE.
- Đã biết tiền sử phù mạch liên quan đến thuốc ức chế ACE hoặc liệu pháp ARB trước đó.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²).
- Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chen kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

- Chống chỉ định kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế ACE do tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của liệu pháp ức chế ACE. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, không được bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE cho đến 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng.
- Không nên kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế renin trực tiếp như aliskiren. Chống chỉ định kết hợp sacubitril/valsartan với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²).
- Sacubitril/Valsartan chứa valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với một sản phẩm thuốc có chứa ARB khác.

Huyết áp thấp

Không nên bắt đầu điều trị trừ khi huyết áp tâm thu ≥ 100 mmHg đối với bệnh nhân người lớn hoặc huyết áp tâm thu ở phân vị thứ 5 đối với độ tuổi của bệnh nhi. Bệnh nhân có SBP dưới các giá trị này không được nghiên cứu. Các trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng đã được báo cáo ở bệnh nhân người lớn điều trị bằng sacubitril/valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bệnh nhân mắc bệnh thận và bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp (<112 mmHg). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi điều chỉnh liều sacubitril/valsartan, cần theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu

hạ huyết áp xảy ra, nên giảm liều tạm thời hoặc ngừng sử dụng sacubitril/valsartan. Nên xem xét điều chỉnh liều thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp dùng đồng thời và điều trị các nguyên nhân gây hạ huyết áp khác (ví dụ như giảm thể tích máu). Hạ huyết áp có triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ: bằng liệu pháp lợi tiểu, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Cần điều chỉnh sự suy giảm natri và/hoặc thể tích trước khi bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan, tuy nhiên, hành động khắc phục đó phải được cân nhắc cẩn thận trước nguy cơ quá tải thể tích.

Suy thận

Đánh giá bệnh nhân suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nhiều nguy cơ bị hạ huyết áp hơn. Kinh nghiệm lâm sàng rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR ước tính <30 ml/phút/1,73m²) và những bệnh nhân này có thể có nguy cơ hạ huyết áp cao nhất. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và không nên sử dụng sacubitril/valsartan.

Suy giảm chức năng thận

Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm giảm chức năng thận. Nguy cơ có thể tăng thêm do mất nước hoặc sử dụng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Việc giảm liều nên được xem xét ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng.

Tăng kali máu

Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l ở bệnh nhân người lớn và $> 5,3$ mmol/l ở bệnh nhi. Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu, mặc dù hạ kali máu cũng có thể xảy ra. Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường hoặc giảm aldosteron hoặc những người đang có chế độ ăn nhiều kali hoặc dùng thuốc đối kháng corticoid khoáng. Nếu bệnh nhân có biểu hiện tăng kali huyết đáng kể về mặt lâm sàng, nên điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời hoặc giảm liều tạm thời hoặc ngừng thuốc. Nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l thì nên xem xét ngừng thuốc.

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan. Nếu phù mạch xảy ra, nên ngừng dùng sacubitril/valsartan ngay lập tức và áp dụng liệu pháp thích hợp cũng như theo dõi cho đến khi giải quyết được hoàn toàn và bền vững các dấu hiệu và triệu chứng. Nó không được phép sử dụng lại. Trong trường hợp phù mạch được xác nhận, vết sưng tấy chỉ giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamine rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có sự liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, hãy điều trị thích hợp, ví dụ: nên nhanh chóng sử dụng dung dịch adrenaline 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo thông thoáng đường thở.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch trước đó không được nghiên cứu. Vì họ có thể có nguy cơ bị phù mạch cao hơn nên cần thận trọng nếu sử dụng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân này.

Sacubitril/valsartan chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến thuốc ức chế ACE hoặc liệu pháp ARB trước đó hoặc bị phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Bệnh nhân da đen có nguy cơ bị phù mạch cao hơn.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Sacubitril/valsartan có thể làm tăng nồng độ urê máu và creatinine huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận và khuyến cáo theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân được phân loại chức năng IV của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA)

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan ở bệnh nhân có phân loại chức năng NYHA IV do kinh nghiệm lâm sàng ở nhóm đối tượng này còn hạn chế.

Peptide natriuretic loại B (BNP)

BNP không phải là dấu ấn sinh học phù hợp của bệnh suy tim ở bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan vì đây là chất nền của neprilysin.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao hơn gấp đôi giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, mức phơi nhiễm có thể tăng lên và độ an toàn chưa được thiết lập. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này. Sacubitril/valsartan chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C).

Rối loạn tâm thần

Các biến cố tâm thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ, trong bối cảnh các biến cố loạn thần, có liên quan đến việc sử dụng sacubitril/valsartan. Nếu bệnh nhân gặp phải các biến cố như vậy, nên cân nhắc việc ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi liều 97 mg/103 mg, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Việc sử dụng sacubitril/valsartan không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.

Valsartan

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ về rủi ro. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về rủi ro với ARB, nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm sản phẩm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng ARB được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng ARB ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế. Việc tiếp xúc với

liệu pháp ARB trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc cho bào thai ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu đã tiếp xúc với ARB từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng ARB nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

Sacubitril

Không có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Sacubitril/valsartan

Không có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril/valsartan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật với sacubitril/valsartan đã cho thấy độc tính trên sinh sản.

Phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu sacubitril/valsartan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các thành phần của MERAVO, sacubitril và valsartan, được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú. Do nguy cơ tiềm ẩn gây ra các phản ứng bất lợi ở trẻ sơ sinh/trẻ sơ sinh bú sữa mẹ nên không nên dùng thuốc này trong thời gian cho con bú. Cần đưa ra quyết định nên kiêng cho con bú hay ngừng MERAVO trong khi cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của sacubitril/valsartan đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu sẵn có về ảnh hưởng của sacubitril/valsartan lên khả năng sinh sản ở người. Không có sự suy giảm khả năng sinh sản được chứng minh trong các nghiên cứu về thuốc ở chuột đực và chuột cái.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sacubitril/valsartan có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dẫn đến chống chỉ định

Chất gây ức chế ACE

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với thuốc ức chế ACE vì việc ức chế đồng thời neprilysin (NEP) và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều điều trị thuốc ức chế ACE cuối cùng. Không được bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE cho đến 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng.

Aliskiren

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($eGFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$). Không nên kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế renin trực tiếp như aliskiren. Sự kết hợp sacubitril/valsartan với

aliskiren có khả năng gây ra tần suất phản ứng bất lợi cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp).

Tương tác dẫn đến việc sử dụng đồng thời không được khuyến khích

Sacubitril/valsartan có chứa valsartan và do đó không nên dùng đồng thời với một sản phẩm thuốc có chứa ARB khác.

Tương tác cần thận trọng

Chất nền OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ: statin

Dữ liệu in vitro chỉ ra rằng sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, MERAVO có thể làm tăng mức độ tiếp xúc toàn thân của các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như statin. Dùng đồng thời sacubitril/valsartan làm tăng Cmax của atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó lên tới 2 lần và AUC lên tới 1,3 lần. Cần thận trọng khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với statin. Không quan sát thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời simvastatin và MERAVO.

Thuốc ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

Việc bổ sung một liều sildenafil vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến việc giảm huyết áp nhiều hơn đáng kể so với chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng sildenafil hoặc chất ức chế PDE5 khác ở bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Kali

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (triamterene, amiloride), thuốc đối kháng corticoid khoáng (ví dụ spironolactone, eplerenone), chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và tăng creatinine huyết thanh. Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh nếu sacubitril/valsartan được dùng đồng thời với các thuốc này.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc

Ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân bị suy giảm thể tích (bao gồm cả những người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu) hoặc bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận, việc sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và NSAID có thể làm tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận. Do đó, nên theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị ở những bệnh nhân dùng sacubitril/valsartan đang dùng đồng thời NSAID.

Lithium

Sự gia tăng có thể đảo ngược về nồng độ và độc tính của lithium trong huyết thanh đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế ACE hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm sacubitril/valsartan. Vì vậy, sự kết hợp này không được khuyến khích. Nếu sự kết hợp tỏ ra cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh. Nếu sử dụng thuốc lợi tiểu, nguy cơ ngộ độc lithium có thể tăng thêm.

Furosemide

Dùng đồng thời sacubitril/valsartan và furosemide không ảnh hưởng đến dược động học của sacubitril/valsartan nhưng làm giảm Cmax và AUC của furosemide lần lượt là 50% và 28%. Mặc dù

không có sự thay đổi liên quan về lượng nước tiểu nhưng sự bài tiết natri qua nước tiểu đã giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng chung. Liều furosemide trung bình hàng ngày không thay đổi so với mức cơ bản cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Nitrat, ví dụ nitroglycerin

Không có tương tác giữa sacubitril/valsartan và nitroglycerin tiêm tĩnh mạch về mặt giảm huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerin và sacubitril/valsartan có liên quan đến sự khác biệt về nhịp tim trong điều trị là 5 bpm so với chỉ dùng nitroglycerine. Tác dụng tương tự lên nhịp tim có thể xảy ra khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với nitrat ngậm dưới lưỡi, uống hoặc thẩm thấu qua da. Nói chung không cần điều chỉnh liều.

Chất vận chuyển OATP và MRP2

Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là các cơ chất OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3; valsartan cũng là chất nền MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ví dụ rifampicin, ciclosporin), OAT1 (ví dụ tenofovir, cidofovir) hoặc MRP2 (ví dụ ritonavir) có thể làm tăng nồng độ toàn thân của LBQ657 hoặc valsartan. Cần thận trọng thích hợp khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị đồng thời với các thuốc này.

Metformin

Dùng đồng thời sacubitril/valsartan với metformin làm giảm cả Cmax và AUC của metformin tới 23%. Sự liên quan lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết. Do đó, khi bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan ở bệnh nhân dùng metformin, cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Không có tương tác đáng kể

Không quan sát thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipin, omeprazole, carvedilol hoặc kết hợp levonorgestrel/ethinyl estradiol.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ở người lớn khi điều trị bằng sacubitril/valsartan là hạ huyết áp (17,6%), tăng kali máu (11,6%) và suy thận (10,1%) (xem phần 4.4). Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan (0,5%) (xem phần mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được xếp hạng theo nhóm hệ cơ quan và sau đó theo tần suất với tần suất thường gặp nhất trước tiên, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến

<1/10); không thường gặp ($\geq 1/1\,000$ đến <1/100); hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến <1/1\,000); rất hiếm gặp (<1/10\,000). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 2 Danh sách các phản ứng bất lợi

Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ	Tần suất
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Không thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu	Rất thường gặp
	Hạ kali máu	Thường gặp
	Hạ đường huyết	Thường gặp
	Hạ natri máu	Không thường gặp
Rối loạn tâm thần	Ảo giác	Hiếm gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm gặp
	Hoang tưởng	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp
	Viêm dạ dày	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Không thường gặp
	Phát ban	Không thường gặp
	Phù mạch*	Không thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy giảm chức năng thận	Không thường gặp
	Suy thận (suy thận, suy thận cấp)	Thường gặp
Rối loạn thông thường và bệnh tại vị trí sử dụng	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp

* Xem mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

** Bao gồm ảo thanh và ảo thị giác

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan. Trong PARADIGM-HF, phù mạch được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan, so với 0,2% bệnh nhân điều trị bằng enalapril. Tỷ lệ phù mạch cao hơn được quan sát thấy ở bệnh nhân da đen được điều trị bằng sacubitril/valsartan (2,4%) và enalapril (0,5%).

Tăng kali máu và kali huyết thanh

Trong PARADIGM-HF, tăng kali máu và nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l được báo cáo ở 11,6% và 19,7% bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan và 14,0% và 21,1% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.

Huyết áp

Trong PARADIGM-HF, hạ huyết áp và huyết áp tâm thu thấp có ý nghĩa lâm sàng (<90 mmHg và giảm so với mức ban đầu >20 mmHg) đã được báo cáo ở 17,6% và 4,76% bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan so với 11,9% và 2,67% bệnh nhân được điều trị tương ứng của enalapril.

Suy giảm chức năng thận

Trong PARADIGM-HF, suy thận được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.

Bệnh nhi

Trong nghiên cứu PANORAMA-HF, độ an toàn của sacubitril/valsartan đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng bằng hoạt chất, kéo dài 52 tuần trên 375 bệnh nhân suy tim (HF) ở trẻ em từ 1 tháng đến <18 tuổi so với enalapril. Hồ sơ an toàn quan sát thấy ở bệnh nhi từ 1 tháng tuổi đến <18 tuổi được điều trị bằng sacubitril/valsartan tương tự như hồ sơ quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn. Dữ liệu an toàn ở bệnh nhân từ 1 tháng đến <1 tuổi còn hạn chế.

Dữ liệu về độ an toàn hiện có ở bệnh nhi bị suy gan trung bình hoặc suy thận từ trung bình đến nặng còn hạn chế.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu có sẵn còn hạn chế về quá liều ở người. Liều đơn 583 mg sacubitril/617 mg valsartan và nhiều liều 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 ngày) đã được nghiên cứu ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh và được dung nạp tốt.

Hạ huyết áp là triệu chứng thường gặp nhất của quá liều do tác dụng hạ huyết áp của sacubitril/valsartan. Điều trị triệu chứng nên được cung cấp.

Sản phẩm thuốc khó có thể bị loại bỏ bằng thẩm tách máu do liên kết với protein cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin; thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB), dạng kết hợp khác

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế tác dụng

Sacubitril/valsartan thể hiện cơ chế hoạt động của chất ức chế neprilysin thụ thể angiotensin bằng cách ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657, chất chuyển

hóa có hoạt tính của tiền chất sacubitril và bằng cách ngăn chặn thụ thể angiotensin II loại 1 (AT1) thông qua valsartan. Lợi ích tim mạch bổ sung của sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy tim là do tăng cường các peptide bị thoái hóa bởi neprilysin, chẳng hạn như peptide natriuretic (NP), bởi LBQ657 và ức chế đồng thời tác dụng của angiotensin II bởi valsartan. Các NP phát huy tác dụng của chúng bằng cách kích hoạt các thụ thể kết hợp guanylyl cyclase gắn màng, dẫn đến tăng nồng độ chất truyền tin thứ hai guanosine monophosphate vòng (cGMP), có thể dẫn đến giãn mạch, bài niệu natri và lợi tiểu, tăng tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng máu thận, ức chế giải phóng renin và aldosterone, giảm hoạt động giao cảm, tác dụng chống phì đại và chống xơ hóa.

Valsartan ức chế tác dụng có hại trên tim và thận của angiotensin II bằng cách ngăn chặn có chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế giải phóng aldosterone phụ thuộc angiotensin II. Điều này ngăn cản sự kích hoạt liên tục của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có thể dẫn đến co mạch, giữ natri và nước ở thận, kích hoạt sự phát triển và tăng sinh tế bào, và sau đó là tái cấu trúc tim mạch kém thích ứng.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của sacubitril/valsartan được đánh giá sau khi dùng đơn liều và đa liều ở người khỏe mạnh và bệnh nhân suy tim, và phù hợp với tác dụng ức chế đồng thời neprilysin và phong tỏa RAAS. Trong một nghiên cứu có đối chứng bằng valsartan kéo dài 7 ngày ở những bệnh nhân có phân suất tống máu giảm (HFrEF), sử dụng sacubitril/valsartan dẫn đến tăng bài niệu natri ban đầu, tăng cGMP trong nước tiểu và giảm nồng độ peptide natriuretic tiền nhĩ giữa khu vực trong huyết tương (MR-proANP) và peptide natriuretic não prohormone N-terminal (NT-proBNP) so với valsartan. Trong một nghiên cứu kéo dài 21 ngày ở bệnh nhân HFrEF, sacubitril/valsartan làm tăng đáng kể ANP và cGMP trong nước tiểu và cGMP trong huyết tương, đồng thời làm giảm NT-proBNP, aldosterone và endthelin-1 trong huyết tương so với ban đầu. Thụ thể AT1 cũng bị chặn bằng chứng là hoạt động renin trong huyết tương tăng lên và nồng độ renin trong huyết tương tăng lên. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan làm giảm NT-proBNP huyết tương và tăng BNP huyết tương và cGMP trong nước tiểu so với enalapril. Trong nghiên cứu PANORAMA-HF, NT-proBNP giảm ở tuần 4 và 12 đối với sacubitril/valsartan (40,2% và 49,8%) và enalapril (18,0% và 44,9%) so với ban đầu. Nồng độ NT-proBNP tiếp tục giảm trong suốt thời gian nghiên cứu với mức giảm 65,1% đối với sacubitril/valsartan và 61,6% đối với enalapril ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu. BNP không phải là dấu ấn sinh học phù hợp của bệnh suy tim ở bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan vì BNP là chất nền của neprilysin. NT-proBNP không phải là chất nền neprilysin và do đó là dấu ấn sinh học phù hợp hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kỹ lưỡng về QTc ở các đối tượng nam giới khỏe mạnh, các liều duy nhất sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan và 583 mg sacubitril/617 mg valsartan không có tác dụng trên quá trình tái cực của tim.

Neprilysin là một trong nhiều enzyme liên quan đến việc thanh thải amyloid- β (A β) khỏi não và dịch não tủy (CSF). Sử dụng sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan một lần mỗi ngày trong hai tuần cho các đối tượng khỏe mạnh có liên quan đến sự gia tăng CSF A β 1-38 so với giả



được; không có thay đổi về nồng độ CSF A β 1-40 và 1-42. Sự liên quan lâm sàng của phát hiện này chưa được biết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Valsartan chứa trong sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các dạng viên nén bán trên thị trường khác; 26 mg, 51 mg và 103 mg valsartan trong sacubitril/valsartan tương ứng với 40 mg, 80 mg và 160 mg valsartan trong các công thức viên nén bán trên thị trường khác.

Người trưởng thành

Hấp thu

Sau khi uống, sacubitril/valsartan phân ly thành valsartan và tiền chất sacubitril. Sacubitril được chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa có hoạt tính LBQ657. Chúng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2 giờ, 1 giờ và 2 giờ tương ứng. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống của sacubitril và valsartan được ước tính lần lượt là hơn 60% và 23%.

Sau khi dùng sacubitril/valsartan hai lần mỗi ngày, nồng độ sacubitril, LBQ657 và valsartan ở trạng thái ổn định đạt được sau ba ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan tích lũy không đáng kể, trong khi LBQ657 tích lũy gấp 1,6 lần. Dùng cùng với thức ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng đến mức phơi nhiễm toàn thân của sacubitril, LBQ657 và valsartan. Sacubitril/valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Sacubitril, LBQ657 và valsartan liên kết cao với protein huyết tương (94-97%). Dựa trên so sánh mức phơi nhiễm trong huyết tương và CSF, LBQ657 vượt qua hàng rào máu não ở một mức độ hạn chế (0,28%). Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của valsartan và sacubitril lần lượt là 75 lít đến 103 lít.

Chuyển hóa

Sacubitril dễ dàng được chuyển đổi thành LBQ657 bởi carboxylesterase 1b và 1c; LBQ657 không được chuyển hóa thêm ở mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa ở mức tối thiểu vì chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxyl của valsartan đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (<10%).

Do quá trình chuyển hóa qua trung gian enzyme CYP450 của sacubitril và valsartan là tối thiểu nên việc sử dụng đồng thời với các thuốc tác động đến enzyme CYP450 sẽ không ảnh hưởng đến dược động học.

Các nghiên cứu chuyển hóa in vitro chỉ ra rằng khả năng tương tác thuốc dựa trên CYP450 là thấp do sự chuyển hóa sacubitril/valsartan qua enzyme CYP450 bị hạn chế. Sacubitril/valsartan không gây cảm ứng hoặc ức chế enzyme CYP450.

Thải trừ

Sau khi uống, 52-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và ~13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua nước tiểu; 37-48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua phân.

Sacubitril, LBQ657 và valsartan được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán hủy trung bình ($T_{1/2}$) lần lượt là khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Độ tuyến tính

Dược động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan gần như tuyến tính trong khoảng liều sacubitril/valsartan từ 24 mg sacubitril/26 mg valsartan đến 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Mức độ tích lũy với LBQ657 và valsartan tăng ở các đối tượng trên 65 tuổi lần lượt là 42% và 30% so với các đối tượng trẻ hơn.

Suy thận

Người ta đã quan sát thấy mối tương quan giữa chức năng thận và mức phơi nhiễm toàn thân với LBQ657 ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng. Mức độ phơi nhiễm LBQ657 ở bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) và suy thận nặng ($15 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) cao hơn 1,4 lần và 2,2 lần so với bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$), nhóm bệnh nhân lớn nhất tham gia PARADIGMHF. Mức độ tiếp xúc của valsartan tương tự ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng so với bệnh nhân suy thận nhẹ. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Tuy nhiên, LBQ657 và valsartan liên kết cao với protein huyết tương và do đó khó có thể loại bỏ hiệu quả bằng lọc máu.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, mức phơi nhiễm của sacubitril tăng lần lượt 1,5 và 3,4 lần, LBQ657 tăng 1,5 và 1,9 lần, và valsartan tăng lần lượt 1,2 lần và 2,1 lần so với những bệnh nhân khỏe mạnh tương ứng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, mức phơi nhiễm với nồng độ tự do của LBQ657 tăng lần lượt là 1,47 và 3,08 lần và mức phơi nhiễm với nồng độ valsartan tự do tăng lần lượt là 1,09 lần và 2,20 lần so với bệnh nhân suy gan nhẹ. Để phù hợp với các đối tượng khỏe mạnh. Sacubitril/valsartan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Giới tính

Dược động học của sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 và valsartan) tương tự nhau giữa đối tượng nam và nữ.

Bệnh nhi

Dược động học của sacubitril/valsartan được đánh giá ở bệnh nhi suy tim từ 1 tháng đến <1 tuổi và từ 1 tuổi đến <18 tuổi và chỉ ra rằng đặc tính dược động học của sacubitril/valsartan ở bệnh nhi và người lớn là tương tự nhau.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 14 viên

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

BIOCON PHARMA LIMITED

Special Economic Zone, Block F1, Plot No.5, Phase-IV, Bommasandra Jigani Link Road,
Bommasandra Post, Bengaluru – 560 099, Ấn Độ.

