

# Rx DOXORUBICIN BIDIPHAR 10

Dung dịch tiêm

## THUỐC ĐỘC

### 1. Thành phần:

Doxorubicin hydrochlorid .....	10 mg
Tá dược vừa đủ .....	5 ml

(Tá dược: Natri clorid, acid hydrochlorid, nước cất pha tiêm)

### 2. Dạng bào chế:

Dung dịch tiêm

### 3. Dược lý học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

Mã ATC: L01DB01.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

- Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var. *caecus*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.
- Hoạt tính sinh học của doxorubicin là do doxorubicin gắn vào DNA làm ức chế enzym cần thiết để sao chép và phiên mã DNA. Doxorubicin gây gián đoạn mạnh chuỗi phát triển tế bào ở giai đoạn phân bào S và giai đoạn giàn phân, nhưng thuốc cũng tác dụng trên các giai đoạn khác của chuỗi phát triển tế bào.
- Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác. Sự kháng thuốc cheo xảy ra khi khỏi u kháng cả doxorubicin và daunorubicin.

### 4. Dược động học:

- Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinol và các aglycon. Cần lưu ý là một vài chất chuyển hóa này cũng là các chất gây độc tế bào nhưng không độc hơn doxorubicin. Nồng độ cao các chất chuyển hóa xuất hiện nhanh trong huyết tương và qua giai đoạn phân bố với thời gian bán thải ngắn. Chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan. Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng rời khỏi máu, đi vào các mô nhất là phổi, gan, tim, lách, thận. Thể tích phân bố của doxorubicin hydrochlorid khi tiêm tĩnh mạch là khoảng  $700 - 1100 \text{ lit/m}^2$ . Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicin liên kết với protein. Doxorubicin qua hàng rào máu – não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau thai.

- Thuốc được chuyển hóa nhanh ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa, trong đó có chất có hoạt tính (adriamycinol). Trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40 – 50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, do vậy cần giảm liều dùng. Độ thi giảm đến hết nồng độ doxorubicin trong máu có 3 pha: nửa đời trung bình là 12 giờ, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

- Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%).

### 5. Quy cách đóng gói:

#### Hộp 1 lọ 5 ml.

#### 6. Chỉ định:

Doxorubicin được chỉ định điều trị các bệnh ung thư sau:

- Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC).
- Ung thư vú.
- Ung thư biểu mô buồng trứng tiền triền.
- Ung thư bàng quang (dùng đường truyền thuốc vào bàng quang).
- Tiền hỗ trợ và hỗ trợ trị liệu u xương ác tính.
- Sarcom mô mềm tiền triền ở người lớn.
- Sarcom Ewing.
- U lympho ác tính cả 2 dạng: u Hodgkin và không Hodgkin.
- *Bệnh bạch cầu lympho cấp tính*.
- Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính.
- Đa u tủy tiền triền.
- Ung thư nội mạc tử cung tiền triền hoặc tái phát.
- U Wilms.
- Ung thư tuyến giáp (dạng nang, dạng nhú) tiền triền.
- Ung thư tuyến giáp thể không biệt hóa.
- U nguyên bào thận kinh tiền triền.
- Ung thư dạ dày di căn.

Doxorubicin thường được sử dụng trong các phác đồ hóa trị kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác.

### 7. Liều lượng và cách dùng:

#### \* Liều lượng:

- **Tiêm tĩnh mạch:** Liều dùng của doxorubicin phụ thuộc vào phác đồ điều trị, tình trạng tổng quát và điều trị trước đó của bệnh nhân. Chế độ liều của doxorubicin hydrochlorid có thể thay đổi tùy theo chỉ định (các khối u rắn hay bệnh bạch cầu cấp tính) và tùy theo các phác đồ điều trị đặc hiệu (như dùng liều duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác hoặc một phần trong thủ thuật điều trị kết hợp nhiều phương pháp bao gồm: kết hợp hóa trị liệu, phẫu thuật, xạ trị và điều trị bằng nội tiết tố).

- + **Đơn trị liệu:** Liều lượng được tính trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Liều khuyến cáo khi đơn trị liệu là  $60 - 75 \text{ mg}/\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể trong mỗi 3 tuần.

+ **Huống do kết hợp:**

++ Khi doxorubicin được sử dụng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác có độc tính chống chéo, như tiêm tĩnh mạch liều cao cyclophosphamid hoặc các hợp chất anthracyclin (như: daunorubicin, idarubicin và/hoặc epirubicin), liều dùng của doxorubicin nên được giảm tới 30 – 60 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 – 4 tuần.

++ Với những bệnh nhân không thể điều trị đủ liều (như người bị suy giảm miễn dịch, người cao tuổi), liều thay thế là 15-20 mg/m<sup>2</sup> bê mặt cơ thể mỗi tuần.

- **Đường dùng bằng quang:**

Doxorubicin có thể được truyền nhỏ giọt vào bằng quang để điều trị ung thư bê mặt bằng quang hoặc dự phòng ung thư tái phát sau khi cắt qua niệu đạo ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. Liều khuyến cáo để điều trị ung thư bê mặt bằng quang là truyền nhỏ giọt vào bằng quang liều 30 – 50 mg trong 25 – 50 ml dung dịch NaCl 0,9%. Nồng độ tối ưu khoảng 1 mg/ml. Thông thường, dung dịch này nên được lưu giữ trong bằng quang từ 1 – 2 giờ. Trong giai đoạn này, **bệnh nhân nên** được xoay 90° mỗi 15 phút. Bệnh nhân không nên uống bất kỳ chất lỏng nào trong 12 giờ trước khi điều trị để tránh thuốc bị pha loãng không mong muốn với nước tiểu. Việc này có thể giảm lượng nước tiểu khoảng 50 ml/giờ. Truyền nhỏ giọt có thể được lặp lại trong khoảng 1 tuần tới 1 tháng phụ thuộc vào mục đích điều trị là phòng bệnh hay trị bệnh.

- **Điều chỉnh liều trên các đối tượng đặc biệt:**

+ **Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan:** do doxorubicin được đào thải chủ yếu qua gan và mật nên việc thải trừ của thuốc có thể giảm ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc tắc nghẽn tiết mật và điều này có thể gây ra các ảnh hưởng thứ phát nghiêm trọng.

Các khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan dựa vào nồng độ bilirubin huyết thanh:

Nồng độ bilirubin	Liều khuyến cáo
20 – 50 µmol/L	½ liều bình thường
> 50 µmol/L	¼ liều bình thường

Chống chỉ định doxorubicin ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nặng.

+ **Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận:**

++ Ở bệnh nhân suy thận (GFR < 10 ml/phút), chỉ nên dùng 75% so với liều bình thường.

++ Để tránh nguy cơ bệnh cơ tim, liều tổng tích lũy của doxorubicin (bao gồm cả thuốc tương tự như daunorubicin) không nên vượt quá 450 – 550 mg/m<sup>2</sup> diện tích bê mặt cơ thể. Nếu bệnh nhân bị bệnh tim đồng thời được chiếu xạ tim và/hoặc trung thất, điều trị trước đây với tác nhân alkyl hóa và **những** bệnh nhân có nguy cơ cao (bị tăng huyết áp động mạch > 5 năm, bị tổn thương cơ tim, van tim hoặc trước vành, trên 70 tuổi), tổng liều tối đa 400 mg/m<sup>2</sup> không nên được vượt quá và chức năng tim của các bệnh nhân này nên được theo dõi.

+ **Bệnh nhân bị suy tim:** Ngưng sử dụng doxorubicin ở bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh cơ tim.

+ **Liều dùng ở trẻ em:**

Liều dùng ở trẻ em cần được giảm do trẻ em có nguy cơ cao hơn đối với độc tính tim, đặc biệt độc tính xảy ra muộn. Bệnh do tủy xương nên được dự đoán trước trong thời gian tối thiểu là 10 đến 14 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Liều tích lũy tối đa ở trẻ em là 400 mg/m<sup>2</sup>.

+ **Bệnh nhân béo phì:** Giảm liều khởi đầu hoặc kéo dài chu kỳ sử dụng thuốc cần được xem xét ở bệnh nhân béo phì.

\* **Cách dùng:**

- Thuốc tiêm doxorubicin nên được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ và nhiều kinh nghiệm trong điều trị gây độc tế bào. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi thận trọng và thường xuyên trong thời gian điều trị.

- Do nguy cơ của bệnh cơ tim thường gây tử vong, nguy cơ và lợi ích của bệnh nhân cần được xem xét trước khi điều trị.

- Doxorubicin được sử dụng theo đường tĩnh mạch và truyền vào bằng quang; không được dùng đường uống, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm nội tủy. Doxorubicin có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh (bolus) trong vài phút hoặc truyền tĩnh mạch tới 1 giờ hoặc truyền tĩnh mạch liên tục đến 96 giờ.

- Dung dịch thuốc được đưa vào đường truyền tĩnh mạch đang chảy của dung dịch NaCl 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% trong khoảng 2 – 15 phút. Kỹ thuật này giúp giảm thiểu nguy cơ viêm tắc tĩnh mạch và thoát mạch ra ngoài tĩnh mạch, hiện tượng này có thể dẫn đến tình trạng "sần vỏ cam", giập da, hoại tử mô cục bộ nặng. Kỹ thuật tiêm tĩnh mạch trực tiếp không được khuyến cáo do nguy cơ thoát mạch.

- Hướng dẫn sử dụng an toàn và xử lý loại bỏ: Doxorubicin là một tác nhân gây độc tế bào mạnh và chỉ nên được chỉ định, chuẩn bị và sử dụng bởi các chuyên gia đã được huấn luyện về việc sử dụng an toàn chế phẩm này. Cần tuân thủ các hướng dẫn sau đây khi xử lý, chuẩn bị và loại bỏ doxorubicin.

+ **Chuẩn bị:**

++ Nhân viên phải được đào tạo với kỹ thuật tắt để xử lý.

++ Nhân viên mang thai không được làm việc với thuốc gây độc tế bào này.

+ Xét nghiệm máu: hematocrit, tiêu cầu, phân biệt bạch cầu, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, acid uric.

- **Kiểm soát điều trị:**

Trước khi điều trị, cần đo chức năng gan bằng các xét nghiệm thông thường như AST, ALT, ALP và bilirubin cũng như chức năng thận.

- **Kiểm soát chức năng thận trái:**

Phân tích LVEF bằng siêu âm hoặc xạ hình tim nên được thực hiện để đánh giá tình trạng tim của bệnh nhân. Kiểm soát này nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và sau mỗi liều tích lũy (khoảng 100 mg/m<sup>2</sup>).

- **Chức năng tim:** nhiễm độc tim là một nguy cơ của điều trị bằng anthracyclin và có thể biểu hiện các biến cố sớm (cấp tính) hoặc muộn (chậm xuất hiện).

+ **Các biến cố sớm (cấp tính):** nhiễm độc tim sớm do doxorubicin bao gồm các biểu hiện chủ yếu là nhịp nhanh xoang và/hoặc các bất thường điện tâm đồ như thay đổi sóng ST-T không điển hình. Loạn nhịp nhanh, kẽ cản tâm thất sớm, nhịp nhanh thất, chậm nhịp tim cũng như blok nhĩ thất và blok nhánh cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng này thường là các độc tính cấp tính thoáng qua. Các triệu chứng này thường không tiên đoán được tiền triễn tiếp theo của tình trạng nhiễm độc tim muộn và thường không cần phải ngừng thuốc. Mở rộng và làm phẳng phức hợp sóng QRS vượt giới hạn bình thường có thể là dấu hiệu của bệnh cơ tim do doxorubicin. Theo nguyên tắc, những bệnh nhân có giá trị LVEF ban đầu bình thường (= 50%), giảm 10% giá trị tuyệt đối hoặc giảm xuống dưới ngưỡng 50% chỉ ra tình trạng rối loạn chức năng tim và trong tình trạng này, việc điều trị với doxorubicin nên được xem xét thận trọng.

+ **Các biến cố muộn (chậm xuất hiện):** Nhiễm độc tim muộn thường xuất hiện vào cuối đợt điều trị bằng doxorubicin hoặc trong vòng 2 – 3 tháng sau khi đã ngừng thuốc. Một số biến cố xuất hiện chậm hơn (vài tháng tới vài năm) đã được báo cáo. Bệnh cơ tim muộn được biểu hiện bằng giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và/hoặc các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết (CHF) như khó thở, phù phổi, phù do tư thế, tim to và gan to, thiếu niệu, báng bụng, tràn dịch màng phổi và nhịp gallop. Các biểu hiện bán cấp như viêm màng ngoài tim/viêm cơ tim cũng đã được báo cáo. Suy tim sung huyết gây nguy hiểm tính mạng là dạng bệnh cơ tim nghiêm trọng nhất do sử dụng anthracyclin và tiêu biểu cho độc tính giới hạn liều tích lũy của thuốc.

+ Cần đánh giá chức năng tim trước khi bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng doxorubicin và phải theo dõi chức năng tim trong suốt quá trình điều trị để giám thiểu nguy cơ suy tim nặng. Nguy cơ suy tim có thể giảm xuống khi thường xuyên theo dõi LVEF trong quá trình điều trị và ngừng sử dụng doxorubicin ngay khi phát hiện triệu chứng đầu tiên của suy tim. Phương pháp định lượng thích hợp để đánh giá chức năng tim (đánh giá LVEF) là chụp mạch xạ hình kiểu nhiều cỗng (MUGA) hoặc siêu âm tim (ECHO). Khuyến cáo đánh giá ban đầu chức năng tim bằng điện tâm đồ và MUGA hoặc ECHO, nhất là ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm tăng nguy cơ nhiễm độc cơ tim. Cần đánh giá lại LVEF bằng MUGA hoặc ECHO, đặc biệt khi dùng dẫn xuất anthracyclin liều cao, tích lũy. Phương pháp sử dụng để đánh giá chức năng tim phải đồng nhất trong quá trình theo dõi.

+ Xác suất của suy tim sung huyết tiến triển, ước tính khoảng 1 – 2% tại liều tích lũy 300 mg/m<sup>2</sup>, tăng chậm đến tổng liều tích lũy 450 – 550 mg/m<sup>2</sup>. Sau đó, nguy cơ của suy tim sung huyết tiến triển tăng nhanh và khuyến cáo không được vượt quá liều tích lũy tối đa 550 mg/m<sup>2</sup>. Nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn khác của nhiễm độc tim (tiền sử bệnh tim mạch, điều trị trước đó với các anthracyclin hoặc anthracendion khác, liệu pháp xạ trị trước đó hoặc xạ trị đồng thời tại khu vực trung thất/màng ngoài tim và sử dụng đồng thời các thuốc có thể làm giảm khả năng co bóp cơ tim bao gồm: cyclophosphamid và 5 – fluoruracil) thì nhiễm độc tim do doxorubicin có thể xảy ra tại liều tích lũy thấp hơn và chức năng tim nên được theo dõi thận trọng.

+ Trẻ em và thanh thiếu niên có nguy cơ cao đối với tiến triển nhiễm độc tim muộn sau khi sử dụng doxorubicin. Phụ nữ có nguy cơ cao hơn nam giới. Đánh giá chức năng tim định kỳ được khuyến cáo để theo dõi tác động này.

+ **Độc tính của doxorubicin và các dẫn chất anthracyclin hoặc anthracenedion khác có tính chất hiệp đồng:**

- **Chức năng gan:** Đường thải trừ chính của doxorubicin là qua hệ gan mật. Cần đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần trước và trong quá trình điều trị với doxorubicin. Bệnh nhân bị tăng bilirubin có thể có tốc độ thanh thải thuốc chậm hơn, kèm theo tăng nguy cơ nhiễm độc. Khuyến cáo sử dụng liều thấp cho những bệnh nhân này. Bệnh nhân suy gan nặng không nên dùng doxorubicin.

- **Độc tính trên huyết học:** doxorubicin có thể gây suy tủy. Cần kiểm tra các thông số huyết học trước và trong mỗi chu kỳ điều trị bằng doxorubicin, bao gồm cả các loại bạch cầu biệt hóa. Giảm bạch cầu và/hoặc giảm bạch cầu hạt (giảm bạch cầu trung tính) phụ thuộc liều dùng và có thể hồi phục là biểu hiện chính của tình trạng nhiễm độc huyết học do doxorubicin và là độc tính cấp tính hay gặp nhất hạn chế liều dùng khi sử dụng thuốc này. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính thường giảm thấp nhất vào giữa các ngày thứ 10 và 14 sau khi dùng thuốc. Số lượng bạch cầu/bạch cầu trung tính trở về mức bình thường vào ngày 21 ở hầu hết các bệnh nhân. Cần xem xét giảm liều hoặc tăng khoảng thời gian sử dụng thuốc nếu các giá trị huyết học bất thường.

++ Các nhân viên thao tác với doxorubicin phải có những phương tiện bảo vệ: kính bảo hộ, áo khoác, găng tay dùng 1 lần và khẩu trang.

++ Tất cả các vật dụng được dùng để tiêm truyền hoặc vệ sinh, bao gồm cả găng tay, phải được bỏ vào trong các túi đựng chất thải loại nguy hiểm để thiêu hủy ở nhiệt độ cao ( $700^{\circ}\text{C}$ ).

++ Tất cả các vật liệu lau chùi phải được xử lý như mô tả trên.

++ Luôn luôn rửa tay sau khi tháo găng tay.

+ Nhiễm thuốc:

++ Trong trường hợp tiếp xúc với da hoặc màng nhầy, phải rửa thật kĩ vùng bị tiếp xúc đó với xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tuy nhiên, cần tránh cọ rửa chỗ da đó bằng bàn chải. Một loại kem làm dịu có thể được sử dụng để giảm cảm giác đau nhức thoáng qua ở da.

++ Trong trường hợp tiếp xúc với mắt, kéo mí mắt bị dây thuốc lên và rửa mắt với thật nhiều nước trong thời gian ít nhất là 15 phút hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm. Sau đó đưa đến bác sĩ để đánh giá y khoa.

++ Nếu đánh đổ thuốc hoặc rò rỉ thuốc ra ngoài, phải xử lý bằng dung dịch natri hypoclorit 1% hoặc đơn giản hơn với hệ đậm phosphat ( $\text{pH} > 8$ ) đến khi dung dịch bị mất màu. Dùng khăn/vải thấm nước giữ trong vùng bị ảnh hưởng. Rửa 2 lần với nước. Đặt tất cả các khăn vào trong một túi nhựa và bịt kín để thiêu đốt.

+ Sử dụng: Phần còn lại của thuốc cũng như tất cả các vật dụng đã được dùng để pha loãng và tiêm truyền phải được tiêu huỷ theo quy trình chuẩn của bệnh viện áp dụng đối với các tác nhân gây độc tế bào phù hợp với quy định hiện hành liên quan đến việc xử lý chất thải nguy hại.

+ Xử lý: Chỉ sử dụng 1 lần. Bất kỳ phần thuốc không sử dụng hoặc chất thải nên được xử lý theo yêu cầu tại bệnh viện. Tuân thủ các hướng dẫn xử lý các thuốc gây độc tế bào.

#### 8. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Thời kỳ mang thai: Doxorubicin gây khuyết tật thai nhi và thường nặng, vì vậy việc chỉ định doxorubicin phải hết sức hạn chế sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích của mẹ và tác hại đối với trẻ.

- Thời kỳ cho con bú: Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú cần điều trị bằng doxorubicin phải戒 sữa cho con.

#### 9. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Doxorubicin có thể gây buồn nôn, nôn, chóng mặt và buồn ngủ nên có thể tạm thời giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### 10. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với doxorubicin hydrochlorid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Thời kỳ mang thai và cho con bú.

- Chống chỉ định khi dùng đường tĩnh mạch:

+ Nhạy cảm với các anthracendion hoặc các anthracyclin khác.

+ Suy lúy xương có biểu hiện kéo dài và/hoặc viêm miệng nặng được gây ra do điều trị trước đó với các thuốc gây độc tế bào khác và/hoặc chiếu xạ.

+ Điều trị trước đó với liều tích lũy tối đa của doxorubicin và/hoặc các anthracyclin khác (như daunorubicin, epirubicin, idarubicin) và các anthracenedion.

+ Nhiễm trùng toàn thân.

+ Suy gan nặng.

+ Loạn nhịp tim nặng, suy tim, nhồi máu cơ tim trước đó, bệnh tim do viêm cấp tính.

+ Khuynh hướng tăng xuất huyết.

+ Phụ nữ cho con bú.

- Chống chỉ định khi dùng đường bàng quang:

+ Các khối u xâm lấn xâm nhập vào bàng quang.

+ Viêm bàng quang.

+ Tiểu ra máu.

+ Khó đặt ống thông đường tiểu (như các khối u lớn trong bàng quang).

+ Phụ nữ cho con bú.

-+ Nhiễm trùng đường tiết niệu.

- Bệnh nhân ung thư Kaposi liên quan đến AIDS được điều trị có hiệu quả với liệu pháp điều trị tại chỗ hoặc hệ thống alpha-interferon.

#### 11. Hiện trạng:

- Thuốc tiêm doxorubicin chỉ được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ có đủ kinh nghiệm trong điều trị gây độc tế bào dùng đường tĩnh mạch hoặc đường dùng bàng quang. Doxorubicin có thể làm tăng độc tính của các liệu pháp điều trị chống ung thư khác. Kiểm soát thận trọng các biến chứng lâm sàng nên được thực hiện, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có tiền sử bị bệnh tim hoặc bị ứ cholestyrax hoặc bệnh nhân đã được điều trị trước đó với các dẫn chất anthracyclin hoặc được điều trị bằng bức xạ ở trung thất.

- Cần quan sát chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và theo dõi các thử nghiệm tổng quát khi điều trị ban đầu. Do đó khuyến cáo bệnh nhân cần nhập viện ít nhất là trong giai đoạn đầu của điều trị. Doxorubicin có thể gây vô sinh trong thời gian dùng thuốc.

- Bệnh nhân nên hồi phục các độc tính cấp do điều trị trước đó (như viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và nhiễm trùng toàn thân) trước khi bắt đầu điều trị với doxorubicin.

- Trước hoặc trong khi điều trị với doxorubicin, các phép kiểm tra dưới đây được khuyến cáo (tần suất các xét nghiệm phụ thuộc vào tình trạng tổng quát, liều dùng và các thuốc sử dụng đồng thời):

+ Chụp X quang phổi và ngực, làm điện tâm đồ (ECG).

+ Theo dõi thường xuyên chức năng tim: phân suất tổng máu thất trái (LVEF) bằng ECG, UCG và quét MUGA.

+ Kiểm tra hàng ngày khoang miệng và họng để xem sự thay đổi niêm mạc.

Giảm tiêu cầu và thiếu máu cũng có thể xảy ra. Hậu quả lâm sàng của tình trạng suy tủy nặng trên bao gồm: sốt, nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, xuất huyết, thiếu oxy mô hoặc tử vong.

- **Bệnh bạch cầu thứ phát:** bệnh bạch cầu thứ phát có hoặc không có giai đoạn tiền bệnh bạch cầu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng các dẫn chất anthracyclin kể cả doxorubicin. Bệnh bạch cầu thứ phát thường gặp hơn khi sử dụng phối hợp với các thuốc chống ung thư gây phá hủy ADN, khi bệnh nhân đã được điều trị bằng liều cao trước đó các thuốc gây độc tế bào hoặc khi liều anthracyclin tăng nhanh. Bệnh bạch cầu có thể ủ bệnh trong 1 đến 3 năm.

- **Truyền vào băng quang:**

+ Doxorubicin có thể gây các triệu chứng của viêm băng quang do thuốc (tiêu khó, tiêu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu rắt, tiểu ra máu, hoại tử thành băng quang). Cần đặc biệt lưu ý các trường hợp liên quan đến đặt ống thông đường tiểu (như tắc niệu đạo do khối u lớn bên trong băng quang).

**Đường truyền vào băng quang chống chỉ định đối với các khối u đã xâm nhập vào băng quang.**

+ **Đường truyền vào băng quang không nên điều trị cho bệnh nhân có các khối u xâm lấn đã xâm nhập vào thành băng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm băng quang.**

- **Kiểm soát acid uric huyết thanh:** Trong quá trình điều trị, acid uric có thể tăng. Trường hợp này, liệu pháp hạ acid uric nên được thực hiện.

- **Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nghiêm trọng, giảm liều là cần thiết.**

- **Ảnh hưởng đường tiêu hóa:**

+ Dự phòng thuốc chống nôn được khuyến cáo.

+ Lưu ý: Doxorubicin không nên được sử dụng trong trường hợp có viêm, loét hoặc tiêu chảy.

- **Thoát mạch:**

Thoát mạch dung dịch doxorubicin sau khi truyền có thể gây hoại tử tại chỗ, viêm tĩnh mạch huyết khối. Cảm giác болю rất tại vị trí tiêm truyền là dấu hiệu của thoát mạch. Nếu thoát mạch xảy ra nên dừng tiêm hoặc tiêm truyền ngay lập tức, kim tiêm nên được giữ trong thời gian ngắn, sau đó được rút ra sau thời gian ngắn rút nồng. Trong trường hợp thoát mạch, bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch dexrazoxane, không quá 6 giờ sau khi thoát mạch. Trong trường hợp dexrazoxane bị chống chỉ định, khuyến cáo bôi dimethyl sulfonid (DMSO) tại chỗ với diện tích gấp đôi vùng diện tích bị thoát mạch và lặp lại 3 lần mỗi ngày trong thời gian không ít hơn 14 ngày. Có thể tiến hành phẫu thuật cắt bỏ phần hoại tử nếu cần thiết. Do cơ chế đối kháng, vùng đã bôi nên được làm lạnh sau khi bôi DMSO để giảm đau. Không nên sử dụng DMSO ở những bệnh nhân sử dụng dexrazoxane để điều trị thoát mạch.

- **Xạ trị:**

Độc tính do phóng xạ (đối với cơ tim, niêm mạc, da và gan) cũng đã được báo cáo. Đặc biệt thận trọng là bắt buộc đối với những bệnh nhân đã được xạ trị trước đó hoặc đang được xạ trị đồng thời hoặc có kế hoạch xạ trị. Những bệnh nhân này có nguy cơ đặc biệt xảy ra các phản ứng tại chỗ (hiện tượng nhắc lại) nếu sử dụng doxorubicin hydrochloride. Nghiêm độc gan (tổn thương gan) nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo khi sử dụng kết hợp. Xạ trị trước đó tại trung thất làm tăng nghiêm độc tim do doxorubicin. Liều tích lũy  $400 \text{ mg}/\text{m}^2$  không được vượt quá trong trường hợp này.

- **Vô sinh:**

+ Doxorubicin có thể gây độc trên gen. Doxorubicin có thể gây vô sinh trong thời gian dùng thuốc. Ở nữ giới, doxorubicin có thể gây vô kinh. Mãn kinh sớm có thể xảy ra, mặc dù sự rụng trứng và kinh nguyệt xuất hiện trở lại sau khi kết thúc điều trị. Nữ giới không nên có thai trong khi điều trị và 6 tháng sau khi điều trị.

+ Doxorubicin gây đột biến và có thể gây tổn thương nhiễm sắc thể trong tinh trùng nam giới. Giảm tinh trùng hoặc không còn tinh trùng có thể xảy ra vĩnh viễn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, số lượng tinh trùng được báo cáo trở lại mức tạo tinh trùng bình thường. Ảnh hưởng này có thể xảy ra vài năm sau khi kết thúc điều trị. Nam giới đang được điều trị bằng doxorubicin nên được sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả. Đồng thời, không nên có con trong khi đang dùng thuốc và tới 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Nếu có thể nên lưu giữ tinh trùng do bệnh nhân có nguy cơ vô sinh không hồi phục do dùng thuốc.

- **Liệu pháp chống ung thư:**

Doxorubicin có thể làm tăng độc tính của các phương pháp điều trị chống ung thư khác. Các đợt cấp của viêm băng quang xuất huyết do cyclophosphamide và độc tính gan được tăng thêm do 6-mercaptopurine đã được báo cáo. Cũng như các thuốc gây độc tế bào khác, doxorubicin đã được báo cáo có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối và hiện tượng huyết khối tắc mạch bao gồm cả thuận tắc phổi (một số trường hợp tử vong).

- **Vắc - xin:**

Doxorubicin nên tránh kết hợp với các chế phẩm vắc - xin chứa vi khuẩn sống hoặc giảm độc lực. Nên tránh sử dụng cho bệnh nhân được tiêm phòng vắc - xin chống bại liệt gần đây. Sử dụng các chế phẩm vắc - xin chứa vi khuẩn sống hoặc giảm độc lực cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do các thuốc hóa trị như doxorubicin có thể gây ra tình trạng nhiễm khuẩn nặng, thậm chí tử vong. Các chế phẩm vắc - xin chứa vi khuẩn bị giết hoặc bất hoạt có thể được sử dụng. Tuy nhiên, các phản ứng với các vắc - xin này có thể giảm nhẹ.

- **Khác:**

Độ thanh thải của doxorubicin bị giảm ở bệnh nhân béo phì (như > 130% cân nặng lý tưởng).

- **Hội chứng ly giải khối u:**

+ Doxorubicin có thể gây tăng acid uric trong máu do làm dị hóa mạnh purin đồng thời làm ly giải các tế bào ung thư nhanh chóng (hội chứng ly giải khối u). Cần kiểm tra nồng độ acid uric, kali, canxi phosphat và creatinin trong máu sau khi bắt đầu điều trị. Bổ sung nước, kiềm hóa nước tiểu và dự phòng bằng allopurinol có thể giúp giảm thiểu nguy cơ xảy ra các biến chứng của hội

- + Cảm giác bỗng rát hoặc bị châm tại vị trí tiêm có thể biểu hiện mức độ nhỏ của thoát mạch. Nếu nghi ngờ hoặc xảy ra thoát mạch nên ngừng tiêm và tiêm lại ở mạch máu khác. Làm mát vùng bị thoát mạch trong 24 giờ có thể giảm cảm giác khó chịu. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong vài tuần. Nếu cần thiết có thể tiến hành phẫu thuật.
- + Doxorubicin có thể làm nước tiểu có màu đỏ. Bệnh nhân nên được cảnh báo rằng điều này không gây ra bất kỳ các nguy hiểm đến sức khỏe.
- + Không nên lặp lại cùng một liều dùng khi xuất hiện hoặc tiến triển của ức chế tủy xương hoặc loét miệng. Loét miệng có thể được xảy ra trước bằng cảm giác nóng rát báo trước ở miệng và sự tái diễn xuất hiện các triệu chứng này không được khuyến cáo.

#### 12. Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:

- Độc tính tim do doxorubicin được tăng lên khi sử dụng trước đó hoặc đồng thời với các anthracyclin khác hoặc các thuốc có khả năng gây độc tim khác (như 5-fluorouracil, cyclophosphamid hoặc paclitaxel) hoặc với các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tim (như các thuốc đổi kháng canxi, propranolol). Khi sử dụng doxorubicin cùng với các tác nhân trên, chức năng tim phải được theo dõi cẩn thận.
- Doxorubicin dùng đồng thời với actinomycin – D và plicamycin có trường hợp tử vong do bệnh cơ tim.
- Sử dụng trastuzumab kết hợp với các anthracyclin (như doxorubicin) có liên quan đến nguy cơ độc tính tim cao. Trastuzumab và các anthracyclin không nên được sử dụng kết hợp trong thời gian này, ngoại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát tốt mà chức năng tim được theo dõi. Khi các anthracyclin được sử dụng sau khi kết thúc điều trị với trastuzumab thì có thể có nguy cơ cao xảy ra độc tính tim. Thời gian bán thải của trastuzumab khoảng 28 - 38 ngày và có thể tồn tại trong hệ tuần hoàn tới 27 tuần. Nếu có thể, nên tránh dùng các anthracyclin trong khoảng đến 27 tuần sau khi ngừng trastuzumab. Bắt buộc theo dõi cẩn thận chức năng tim.
- Nhiễm độc gan do doxorubicin có thể được tăng thêm bởi các phương pháp điều trị gây độc gan khác (như 6-mercaptopurin, azathioprin).
- Doxorubicin được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP450) và là cơ chất đối với protein vận chuyển Pgp. Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP450 và/hoặc Pgp có thể làm tăng nồng độ doxorubicin trong huyết tương và do đó làm tăng độc tính. Ngược lại, sử dụng phối hợp các chất cảm ứng CYP450, như rifampicin và barbiturat, có thể làm giảm nồng độ doxorubicin trong huyết tương và làm giảm tác dụng.
- Ciclosporin, một thuốc ức chế CYP3A4 và Pgp, làm tăng AUC của doxorubicin và doxorubicinol tương ứng đến 55% và 350%. Sự kết hợp này có thể cần điều chỉnh liều. Cimetidin cũng đã được chứng minh làm giảm độ thanh thải trong huyết tương và tăng AUC của doxorubicin.
- Sử dụng doxorubicin sau thời gian ngắn dùng paclitaxel có thể làm giảm độ thanh thải và tăng nồng độ doxorubicin trong huyết tương. Một số dữ liệu cho thấy tương tác này ít được phát hiện khi dùng doxorubicin trước khi dùng paclitaxel.
- Barbiturat có thể làm tăng nhanh độ thanh thải của doxorubicin trong huyết tương. Trong khi sử dụng đồng thời với phenytoin có thể làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết tương.
- Đã có báo cáo nồng độ doxorubicin trong huyết thanh được tăng lên sau khi dùng đồng thời doxorubicin và ritonavir.
- Tác dụng gây độc của liệu pháp doxorubicin có thể tăng lên khi kết hợp với các thuốc kiềm hâm tế bào khác (như cytarabin, cisplatin và cyclophosphamid). Có thể xảy ra hoại tử ruột già kèm theo xuất huyết nghiêm trọng và nhiễm trùng nặng khi phối hợp với cytarabin.
- Clozapin có thể làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của độc tính huyết học do doxorubicin.
- Độc tính thận rõ rệt do amphotericin B có thể xảy ra trong khi điều trị với doxorubicin.
- Do doxorubicin được chuyển hóa nhanh chóng và được thải trừ chủ yếu qua hệ thống đường mật nên việc sử dụng đồng thời các thuốc hóa trị liệu gây độc gan được biết đến (như mercaptopurin, methotrexat, streptozocin) có thể làm tăng độc tính của doxorubicin như là kết quả của độ thanh thải thuốc tại gan bị giảm. Cần phải điều chỉnh liều doxorubicin nếu bắt đầu điều trị đồng thời với các thuốc gây độc gan.
- Doxorubicin là một chất gây nhạy cảm với phóng xạ mạnh ("radio sensitizer") và các hiện tượng nhắc lại do nó có thể gây đe doạ tinh mạng. Bất kỳ liệu pháp xạ trị trước, đồng thời hoặc sau đó có thể làm tăng nhiễm độc tim hoặc nhiễm độc gan do doxorubicin. Điều này cũng xảy ra đối với các liệu pháp dùng đồng thời với các thuốc gây nhiễm độc tim hoặc nhiễm độc gan khác.
- Doxorubicin có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm bàng quang có xuất huyết do điều trị cyclophosphamid trước đó.
- Doxorubicin có thể làm tăng acid uric huyết thanh. Do đó cần điều chỉnh liều các thuốc làm giảm acid uric.
- Doxorubicin có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống của digoxin.
- Trong khi điều trị với doxorubicin, bệnh nhân không được tiêm phòng vắc - xin sống và cũng tránh tiếp xúc với người đã tiêm vắc - xin bại liệt gần đây.

- Trong một nghiên cứu lâm sàng, AUC của doxorubicin tăng lên 21% đã được quan sát khi dùng với sorafenib 400 mg hai lần mỗi ngày. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết đến.
- Doxorubicin làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thận kinh tăng lên.
- Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.
- Khi sử dụng đồng thời doxorubicin cùng với các thuốc gây độc tế bào khác như warfarin có thể làm tăng tác dụng của thuốc này và gây chảy máu trong một số trường hợp.
- Verapamil làm tăng tác dụng của doxorubicin cả trong môi trường nuôi cấy mô và trên người bệnh. Thuốc làm tăng nồng độ của doxorubicin trong máu.

### 13. Tác dụng không mong muốn:

- Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ. Tần suất và loại tác dụng không mong muốn bị ảnh hưởng bởi tốc độ dùng thuốc và liều lượng. Suy tủy là một tác dụng phụ cấp tính và giới hạn liều dùng, nhưng hầu hết là thoáng qua. Các hậu quả lâm sàng của độc tính huyết học/tủy xương do doxorubicin có thể là sốt, nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết/nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, xuất huyết, thiếu oxy mô hoặc tử vong. Buồn nôn và nôn cũng như rụng tóc được thấy ở hầu hết các bệnh nhân.
- Các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được báo cáo trong kết hợp với điều trị doxorubicin:
  - Các tần suất được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau:
    - + Rất hay gặp ( $\geq 1/10$ )
    - + Hay gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )
    - + Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ )
    - + Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ )
    - + Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ).
    - + Chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng.	Hay gặp	Nhiễm trùng huyết, nhiễm khuẩn huyết
Các khối u lành tính, ác tính	Hiếm gặp	Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính thứ phát khi kết hợp với các thuốc chống ung thư khác mà gây hư hỏng ADN, hội chứng ly giải khối u.
	Chưa rõ	Bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính và bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hay gặp	Suy tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính
	Chưa rõ	Giảm tiểu cầu, thiếu máu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng dạng phản vệ
	Hay gặp	Chán ăn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Mất nước
	Chưa rõ	Tăng acid uric máu
	Hiếm gặp	Viêm kết mạc.
Rối loạn mắt	Chưa rõ	Viêm giác mạc, chảy nước mắt.
	Hay gặp	Bệnh cơ tim (2%, như: giảm LVEF, khó thở).
Rối loạn tim	Chưa rõ	Loạn nhịp tim, giảm không triệu chứng LVEF và suy tim sung huyết. Nhiễm độc tim có thể được biểu hiện bằng nhịp tim nhanh bao gồm nhịp nhanh trên thất và thay đổi ECG (ví dụ nhịp nhanh xoang, loạn nhịp nhanh, nhịp nhanh thất, nhịp tim chậm, блок бó nhánh và блок nhĩ thất). Cần theo dõi ECG thường xuyên và nêu thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng tim.
	Ít gặp	Viêm tĩnh mạch.
Rối loạn mạch	Chưa rõ	Viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn mạch huyết khối, sốc, cơn nóng bùng.
	Hay gặp	Buồn nôn, nôn, viêm miệng/viêm niêm mạc miệng, tiêu chảy.
Rối loạn đường tiêu hóa	Ít gặp	Xuất huyết tiêu hóa, đau bụng: loét màng nhầy trong miệng, họng, thực quản và đường tiêu hóa có thể xuất hiện khi kết hợp với cytarabine, loét và hoại tử ở ruột già, đặc biệt ở mảnh tràng đã được báo cáo.
	Chưa rõ	Viêm thực quản, vết trót da dày, viêm đại tràng, tăng sắc tố niêm mạc miệng.

Rối loạn da và mô dưới da	Hay gặp	Rụng tóc
	Ít gặp	Ngứa, phản ứng quá mẫn tại chỗ ở vùng xạ trị (hiện tượng nhắc lại).
	Hiếm gặp	Mày đay, ngoại ban, ban đỏ tại các vị trí dọc theo tĩnh mạch truyền thuốc, tăng sắc tố da và móng, bong tróc móng.
Rối loạn thận và tiết niệu	Biến đổi da, ban đỏ, đỏ bừng, tăng sắc tố da và móng, mẫn cảm với ánh sáng, dị ứng da do xạ trị	
	Chưa rõ	Thiếu oxy mô, hồng ban đầu chi và dị cảm ở lòng bàn tay, bàn chân, nhạy cảm với ánh sáng.
Rối loạn ở vú và hệ thống sinh sản	Hay gặp	Các phản ứng tại chỗ (viêm bằng quang do hóa chất) có thể xảy ra khi điều trị bằng đường truyền vào bằng quang (như tiểu khó, tăng tần suất đi tiểu, tiểu đêm, tiểu ra máu, hoại tử thành bằng quang).
	Chưa rõ	Suy thận cấp tính
Rối loạn gan mật	Chưa rõ	Mắt kính, giảm tinh trùng, không có tinh trùng.
Thủ thuật phẫu thuật và y khoa	Chưa rõ	Nhiễm độc gan, tăng thoáng qua các enzym gan.

#### 14. Quá liều và cách xử trí:

##### Triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 và 500 mg đã gây tử vong. Sự quá liều có thể gây suy cơ tim cấp trong 24 giờ và gây suy tụy nặng, ảnh hưởng mạnh nhất sau 10 – 15 ngày sử dụng.

Suy tim có thể xảy ra chậm (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận, nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay.

##### Xử trí:

Điều trị hỗ trợ triệu chứng, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tuy xương kéo dài. Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

##### Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

#### 15. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:

- Tương kỵ: Doxorubicin không được trộn với bất kỳ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): Heparin, fluorouracil, aminophylin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid.

- Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phổi hợp với vincristin. Một dung dịch phổi hợp phô biến trong dung dịch natri clorid 0,9% chứa doxorubicin 1,4 mg/lit và vincristin 0,33 mg/lit. Doxorubicin cũng có thể phổi hợp với cyclophosphamid, dacarbazin, bleomycin, vinblastin.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

##### Hạn dùng sau khi pha chế:

Dung dịch sau khi pha loãng (trong dây nồng độ 0,05 mg/ml – 2 mg/ml) bằng dung dịch NaCl 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5%: 12 giờ khi bảo quản ở 2 – 8 °C.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, nhiệt độ 2 – 8 °C, luôn giữ trong hộp giấy trước khi sử dụng.

##### Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng: 19/09/2017

Công ty sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, Tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 \* Fax: 0256.3846846