

MORPHIN 30MG



Tên chung quốc tế: Morphine.

Mã ATC: N02A A01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (giải phóng nhanh hoặc giải phóng chậm) 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg dưới dạng muối sulfat.

Nang (giải phóng chậm) 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg, thường dùng dưới dạng muối sulfat.

Ổng tiêm 10 mg/1 ml; 20 mg/2 ml, dưới dạng muối hydroclorid hoặc muối sulfat.

Ổng tiêm 2 mg/1 ml; 4 mg/1ml và 10 mg/1 ml, dưới dạng muối hydroclorid hoặc muối sulfat, không có chất bảo quản để tiêm ngoài màng cứng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Morphin tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương và trên ruột qua thụ thể m ở sừng sau tủy sống. Mặc dù morphin có tác dụng tương đối chọn lọc trên thụ thể m, nhưng có thể tác động trên các thụ thể khác, đặc biệt ở liều cao. Tác dụng rất đa dạng, bao gồm giảm đau, buồn ngủ, thay đổi tâm trạng, ức chế hô hấp, giảm nhu động dạ dày ruột, buồn nôn, nôn, thay đổi về nội tiết và hệ thần kinh tự động.

Tác dụng giảm đau do thay đổi nhận cảm đau và một phần do tăng ngưỡng đau. Hoạt tính giảm đau qua trung gian nhiều là do tác dụng khác nhau trên hệ thần kinh trung ương. Tiêm 10 mg morphin làm giảm đau tốt ở 2/3 trường hợp. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 - 20 phút, và phân bố nhanh vào các cơ quan ngoại vi. Sau khi uống, tác dụng giảm đau tối đa đạt được sau 1 - 2 giờ và kéo dài 4 - 5 giờ. Ở người bệnh trên 40 tuổi, tác dụng giảm đau của morphin tăng lên.

Tác dụng của morphin trên hệ thần kinh trung ương còn biểu hiện ở ức chế mạnh hô hấp, các triệu chứng tâm thần, buồn nôn và nôn, co đồng tử cũng như giải phóng hormon chống bài niệu.

Morphin ức chế hô hấp là do ức chế tác dụng kích thích của CO₂ trên trung tâm hô hấp ở hành não. Ở người bệnh hô hấp bình thường, liều điều trị 10 mg morphin ít tác dụng đến hô hấp. Tuy nhiên, cũng liều đó có thể gây suy hô hấp ở người suy giảm chức năng hô hấp như bị bệnh phổi hoặc dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hô hấp. Cũng cần nhớ rằng, sau khi bị viêm não, tác dụng của morphin thường tăng.

Trong số các tác dụng của morphin trên tâm thần, tác dụng rõ nhất là gây sáng khoái, nhưng cũng có người bệnh trở thành trầm cảm hoặc ngủ gà, mất tập trung và giảm trí nhớ.

Buồn nôn và nôn là các tác dụng không mong muốn thường gặp sau khi dùng morphin, do các thụ thể dopamin ở vùng sàn não thất 4 của trung tâm nôn bị kích thích. Tác dụng có hại này có thể điều trị bằng phenothiazin.

Morphin làm tăng giải phóng hormon chống bài niệu, làm giảm lượng nước tiểu. Morphin làm giảm trương lực và nhu động sợi cơ trơn dọc và tăng trương lực sợi cơ vòng đường tiêu hóa (cơ thắt môn vị, hậu môn, Oddi, bàng quang). Triệu chứng lâm sàng là táo

bón, tăng áp lực đường dẫn mật, co thắt đường tiết niệu. Do đó, morphin không thích hợp trong đau do đường mật và tiết niệu.

Morphin có thể trực tiếp gây giải phóng histamin, do đó làm giãn mạch ngoại vi đột ngột, như ở da, thậm chí gây co thắt phế quản. Tác dụng trên tim mạch thường rất yếu, nhưng đôi khi, ở một số người bệnh, có thể xảy ra hạ huyết áp rất rõ.

Morphin gây nghiện rất nghiêm trọng. Nghiện có thể phát sinh ngay sau 1 tuần tiêm lặp lại liều điều trị. Sự quen thuốc cũng phát triển, người bệnh đau nhiều, cần điều trị lâu dài, thường cần liều tăng dần mới không chế được đau.

Morphin tiêm ngoài màng cứng là phương pháp giảm đau tác dụng kéo dài, thường tiêm ngoài màng cứng ở vùng thắt lưng hoặc vùng ngực. So với tiêm bình thường, tiêm ngoài màng cứng cho tác dụng giảm đau có hiệu quả hơn, thời gian tác dụng kéo dài hơn nếu là đau vùng ngực, vùng bụng và các chi dưới.

Morphin loại tiêm ngoài màng cứng không được có chất bảo quản. Tiêm ngoài màng cứng, morphin chủ yếu có tác dụng trực tiếp trên thụ thể opiat ở tủy sống và ức chế chọn lọc sự lan truyền xung động đau tới hệ thần kinh trung ương. Giảm đau chỉ tác động trên một đoạn tủy, không có tác dụng chẹn vận động, cảm giác hoặc giao cảm.

Thời gian tiêm tàng để đạt tới giảm đau khoảng 10 phút, và thời gian tác dụng đầy đủ khoảng 45 - 60 phút sau khi tiêm. Thời gian tác dụng trung bình sau khi tiêm ngoài màng cứng 4 mg morphin khoảng 10 - 12 giờ nếu là đau sau phẫu thuật. Tác dụng điều trị cũng như thời gian giảm đau khác nhau tùy theo phương pháp phẫu thuật. Nếu là điều trị đau do ung thư, tác dụng giảm đau của 4 mg có thể kém hơn và thời gian tác dụng cũng ngắn hơn.

Nửa đời trong huyết tương và trong dịch não tủy sau khi tiêm ngoài màng cứng là 2 - 4 giờ. Tác dụng ức chế hô hấp của morphin khi tiêm ngoài màng cứng chủ yếu do sự chuyển vận trong dịch não tủy từ chỗ tiêm đến trung tâm hô hấp ở hành não.

Ở người bệnh chức năng hô hấp bình thường, tiêm ngoài màng cứng 2 - 5 mg morphin, sẽ ức chế hô hấp rất ít. Nguy cơ ức chế hô hấp tăng ở người cao tuổi, đặc biệt sau khi điều trị đồng thời với thuốc giảm đau gây ngủ khác và sau khi tiêm ngoài màng cứng liều lặp lại. Nguy cơ ức chế hô hấp cũng tăng ở người có bệnh đường hô hấp mạn tính (hen) và người bệnh tăng áp lực nội sọ.

Morphin tiêm ngoài màng cứng có thể gây bí đái, do cơ bàng quang giãn làm tăng dung lượng bàng quang. Bí đái do morphin cũng có thể khắc phục bằng naloxon, nhưng khi đó

tác dụng giảm đau cũng mất. Do đó, trước hết nên dùng carbacholin để giải quyết vấn đề bí đái trước khi dùng naloxon.

Dược động học

Morphin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng; hấp thu qua niêm mạc trực tràng cũng khá, do đó có dạng thuốc đạn đặt hậu môn. Morphin được hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, và có thể thâm nhập tốt vào tủy sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc trong màng cứng (trong ống sống).

Tác dụng của một liều morphin (liều bằng nhau) khi uống kém hơn khi tiêm, do chuyển hóa ban đầu ở gan thay đổi có ý nghĩa. Ví dụ sinh khả dụng trung bình khi tiêm là 40% (từ 15 - 65%), còn sinh khả dụng khi uống chỉ là 25%, và tăng lên nhiều khi ung thư gan.

Trong huyết tương, khoảng một phần ba morphin liên kết với protein. Morphin không ở lâu trong các mô, và 24 giờ sau khi dùng liều cuối cùng, nồng độ trong mô còn thấp. Mặc dù vị trí tác dụng chủ yếu của morphin là ở hệ thần kinh trung ương, nhưng chỉ có một lượng thấp qua được hàng rào máu - não.

Con đường chính chuyển hóa morphin là liên hợp với acid glucuronic để tạo thành các sản phẩm còn hoặc không còn hoạt tính. Morphin - 6 - glucuronid, là chất chuyển hóa chính của morphin và có tác dụng dược lý không khác morphin.

Ở thanh niên, nửa đời của morphin khoảng 2 - 3 giờ, nửa đời của morphin - 6 - glucuronid dài hơn một chút. ở người cao tuổi, nên dùng liều morphin thấp hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn, chức năng thận giảm ở người cao tuổi.

Rất ít morphin thải dưới dạng không thay đổi. Thuốc thải trừ qua lọc ở cầu thận, chủ yếu dưới dạng morphin - 3 - glucuronid, một chất chuyển hóa không còn hoạt tính; 90% được thải trừ trong ngày đầu tiên. Morphin và các glucuronid qua vòng tuần hoàn gan - ruột, do đó morphin có ở trong phân.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non morphin thải trừ chậm hơn nhiều. Nửa đời tới 6 - 30 giờ ở trẻ đẻ non, 7 giờ ở trẻ dưới 1 tháng tuổi. Người bị bệnh gan cũng có thể thải morphin chậm hơn và cần phải thận trọng về liều dùng để tránh ức chế hô hấp do tích lũy thuốc.

Chỉ định

Đau nhiều hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác:

Đau sau chấn thương.

Đau sau phẫu thuật.

Đau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư.

Cơn đau gan, đau thận (nhưng morphin có thể làm tăng co thắt).

Đau trong sản khoa.

Phối hợp khi gây mê và tiền mê.

Chống chỉ định

Suy hô hấp.

Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân.

Suy gan nặng.

Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.

Trạng thái co giật.

Nhiễm độc rượu cấp hoặc mê sảng rượu cấp.

Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Đang dùng các chất ức chế monoaminoxidase (IMAO).

Thận trọng

Morphin phải dùng với liều nhỏ nhất mà có tác dụng và càng ít thường xuyên nếu có thể, để tránh nghiện. Cho thuốc kéo dài sẽ gây nghiện.

Ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng thuốc một đợt lâu, sẽ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Người cao tuổi, người suy gan, suy thận, giảm năng tuyến giáp, suy thượng thận, sốt, người rối loạn tiết niệu - tiền liệt (nguy cơ bí đái), hen, tăng áp lực nội sọ (chấn thương đầu), bệnh nhược cơ.

Thuốc làm giảm sự tỉnh táo, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc gây phản ứng dương tính khi xét nghiệm doping trong thể thao.

Để giảm đau trong sản khoa, phải điều chỉnh liều để tránh ức chế hô hấp cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc giảm đau kiểu morphin gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh, do thuốc qua được nhau thai và tác động vào trẻ. Thái trừ morphin ở trẻ sơ sinh rất chậm. Không được dùng morphin cho người mẹ vào 3 - 4 giờ trước khi đẻ.

Nếu mẹ bị nghiện hoặc dùng morphin kéo dài trong khi mang thai, trẻ đẻ ra sẽ xuất hiện hội chứng cai nghiện như co giật, kích thích, nôn và thậm chí tử vong.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều thông báo trước đây cho biết chỉ có một lượng rất nhỏ morphin bài tiết vào sữa mẹ và còn chưa biết có ý nghĩa lâm sàng hay không. Những nghiên cứu mới đây cho biết trẻ em nhận được khoảng 0,8% - 12% liều thuốc dùng cho mẹ. Do đó, nên ngừng cho con bú, nếu mẹ dùng morphin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 20% người bệnh buồn nôn và nôn. Phần lớn tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều dùng.

Nguy cơ các phản ứng kiểu phản vệ là do morphin có tác dụng giải phóng trực tiếp histamin.

Nghiện thuốc có thể xuất hiện sau khi dùng liều điều trị 1 - 2 tuần. Có những trường hợp nghiện chỉ sau khi dùng 2 - 3 ngày.

Hội chứng cai thuốc: Xảy ra trong vòng vài giờ sau khi ngừng một đợt điều trị dài và đạt tới đỉnh điểm trong vòng 36 - 72 giờ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ức chế thần kinh.

Nội tiết: Tăng tiết hormon chống bài niệu.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn (khoảng 20%), táo bón.

Tiết niệu: Bí đái.

Mắt: Co đồng tử.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Ức chế hô hấp, bồn chồn, khó chịu, yếu cơ.

Gan: Co thắt túi mật.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Tiết niệu: Co thắt bàng quang.

Da: Ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Morphin tiêm ngoài màng cứng không có khuynh hướng gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật, hoặc đường niệu như khi tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc uống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn, có thể khắc phục bằng cách tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg atropin. Tuy nhiên, đôi khi tác dụng này mạnh đến mức phải thay morphin bằng methadon hoặc oxycodon, người bệnh có thể dung nạp tốt hơn.

Nếu đau do sỏi mật hoặc sỏi thận, không nên dùng morphin đơn độc, vì thuốc làm tăng nguy cơ co thắt. Trong trường hợp này, phải phối hợp morphin với một thuốc chống co thắt.

Táo bón khi dùng morphin, đặc biệt nếu dùng trong một thời gian dài, chủ yếu do nhu động ruột giảm. Cần dùng thuốc nhuận tràng kích thích nhu động ruột như bisacodyl hoặc natri picosulfat.

Hiện tượng ngứa da ở nhiều người dùng morphin, do histamin giải phóng từ dưỡng bào dưới tác dụng trực tiếp của morphin trên thụ thể mụy. Dùng các thuốc kháng histamin (astemizol, cetirizin) để khắc phục tác hại này.

Tăng cảm giác đau và giật rung cơ là các phản ứng nghịch thường, xảy ra khi dùng morphin liều cao và dùng lâu, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch liên tục morphin cho người ung thư giai đoạn cuối. Nguyên nhân của tác dụng nghịch thường này do liều cao morphin tích lũy nhiều chất chuyển hóa, đặc biệt morphin - 3 - glucuronid, là chất kích thích thần kinh mạnh, so với morphin và morphin - 6 - glucuronid. Trường hợp này, ngừng dùng morphin và chuyển sang một chất chủ vận opioid tinh khiết khác không có chất chuyển hóa kích thích thần kinh, như fentanyl, alfentanil, methadon hoặc ketobemidon.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống

Nang hoặc viên nén, nên nuốt không nhai.

Liều uống trung bình là 1 nang hoặc 1 viên nén 10 mg. Morphin giải phóng nhanh có thể dùng ngày 4 lần, nhưng loại giải phóng chậm dùng ngày 2 lần, cứ 12 giờ một lần. Liều

thay đổi tùy theo mức độ đau. Nếu đau nhiều hoặc đã quen thuốc, liều có thể tăng 30, 60, 100 mg hoặc phối hợp morphin với thuốc khác để được kết quả mong muốn.

Đối với người bệnh đã tiêm morphin, liều uống phải đủ cao để bù cho tác dụng giảm đau bị giảm đi khi uống. Liều có thể tăng 50 - 100%. Cần thay đổi liều theo từng người bệnh, do có khác nhau lớn giữa các cá thể.

Thuốc tiêm

Liều tiêm dưới da hoặc bắp thường dùng cho người lớn là 10 mg, cứ 4 giờ 1 lần, nhưng có thể thay đổi từ 5 - 20 mg.

Tiêm tĩnh mạch: Liều khởi đầu 10 - 15 mg, tiêm tĩnh mạch chậm. Truyền tĩnh mạch liên tục tùy theo trạng thái người bệnh, thông thường 60 - 80 mg/24 giờ.

Tiêm ngoài màng cứng (loại dung dịch không có chất bảo quản) để giảm đau vùng rễ lưng và đám rối thần kinh ngoài màng cứng. Đặc biệt hay dùng trong phẫu thuật và trong sản khoa (đau sau phẫu thuật và đau sau chấn thương).

Đau cấp tính và đau mạn tính: 0,05 - 0,10 mg/kg (2 - 4 mg cho đến 5 mg). Nếu cần, có thể dùng lặp lại liều 2 - 4 mg khi tác dụng giảm đau của liều đầu tiên không còn. Thường sau 6 - 24 giờ.

Morphin tiêm ngoài màng cứng 10 mg/ml chỉ dùng cho người ung thư đã điều trị kéo dài nên quen thuốc.

Tiêm trong màng cứng (loại dung dịch không có chất bảo quản) chỉ để giảm đau trực tiếp trên trung ương (tác dụng trực tiếp trên não và tủy).

Đau cấp tính: 0,02 - 0,03 mg/kg/ngày.

Đau mạn tính: 0,015 - 0,15 mg/kg/ngày. Liều có thể gấp 10 lần tùy theo tình trạng người bệnh.

Trẻ em trên 30 tháng tuổi:

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: 0,1 - 0,2 mg/kg/1 liều. Tối đa 15 mg; có thể tiêm lặp lại cách nhau 4 giờ. Tiêm tĩnh mạch: Liều bằng 1/2 liều tiêm bắp.

Người cao tuổi:

Giảm liều khởi đầu.

Tương tác thuốc

Cấm phối hợp với thuốc ức chế monoaminoxidase, vì nếu phối hợp có thể gây trụy tim mạch, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, dẫn đến hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc ức chế monoaminoxidase ít nhất 15 ngày.

Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin (như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của morphin do chẹn cạnh tranh với thụ thể.

Rượu làm tăng tác dụng an thần của morphin.

Các dẫn chất khác của morphin, các thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng (amitriptylin, clomipramin), các kháng histamin H₁ có tác dụng an thần, các barbiturat, benzodiazepin, thuốc liệt thần (neuroleptic), clonidin cùng dẫn chất, làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của morphin.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng. Bảo quản ở nhiệt độ trong phòng và nơi khô ráo (viên nén và nang).

Tương kỵ

Morphin tương kỵ về mặt lý hóa với aminophylin, heparin, clorothiazid, các muối của methicilin và nitrofurantoin. Các dung dịch muối morphin nhạy với sự thay đổi pH và dễ bị kết tủa trong môi trường kiềm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Ức chế hô hấp, co khí đồng tử, hạ huyết áp, tăng thân nhiệt, hôn mê; có thể rất nặng hoặc tử vong.

Xử trí:

Hồi sức tăng cường tim và hô hấp ở đơn vị cấp cứu chuyên khoa, hỗ trợ hô hấp.

Điều trị đặc hiệu bằng các thuốc kháng morphin:

Nalorphin: 5 - 10 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cứ 15 phút tiêm 1 lần, cho đến tổng liều 40 mg.

Naloxon: Tiêm tĩnh mạch 0,4 mg, cứ 2 - 4 phút tiêm 1 lần nếu cần, cho đến tổng liều không quá 4 mg.

1. Tên thuốc:
Rx

Morphin 30 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Đề xa tâm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nang bao gồm:
Thành phần hoạt chất: Morphin sulfat: 30 mg
Thành phần tá dược: Tinh bột sắn, Avicel, magnesi stearat vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế:

Viên nang màu trắng - đỏ, bột thuốc trong nang màu trắng, nắp thân khít, không biến dạng, không nứt vỡ, thuốc không rơi ra ngoài.

5. Chỉ định:

Đau nhiều hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác đặc biệt là đau do ung thư.

6. Cách dùng, liều dùng:

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng.

Viên nang cứng Morphin 30 mg chủ yếu phù hợp với các tình huống lâm sàng cụ thể: cấp cứu, cần bằng nhanh các cơn đau rất nặng, đau không ổn định, rối loạn chuyển hóa (suy thận), người cao tuổi.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Với các dạng giải phóng tức thời (IR), tổng liều hàng ngày thường được chia thành 6 lần tương đương, cách nhau 4 giờ.

Dạng này cũng có thể được sử dụng để điều trị bổ sung khi cơn đau không được kiểm soát bằng liệu pháp điều trị bệnh khác (ví dụ, morphin giải phóng kéo dài).

Ở trẻ em dưới 6 tuổi, phải mở viên nang. Ở những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên nang, có thể dùng trộn trực tiếp bột thuốc trong nang vào thức ăn bán rắn (bột, mứt, sữa chua), trong ống thông dạ dày hoặc thủ thuật mở thông dạ dày có ống thông đường kính lớn hơn 16 FG và/hoặc đường kính trong lớn hơn hoặc bằng 2,5 mm với lỗ mở ở đầu xa hoặc lỗ mở bên. Rửa ống thông với 10 hoặc 50 ml nước là đủ.

Liều dùng

Liều lượng ban đầu

Ở người trưởng thành

Theo nguyên tắc chung, liều khởi đầu hàng ngày là 10 mg/lần mỗi 4 giờ, hoặc 60 mg mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân dễ tổn thương:

Tất cả các liều dùng được giảm một nửa và/hoặc cách nhau từ 6 đến 8 giờ (bệnh nhân già, suy thận hoặc gan, giảm tỷ lệ máu, ...).

Bệnh nhân cao tuổi

Điều trị nên được bắt đầu với liều lượng từ 2,5 đến 5 mg morphin giải phóng tức thời uống 4 đến 6 lần một ngày, tức là 10 đến 30 mg mỗi ngày.

Trẻ nhỏ

Liều khởi đầu hàng ngày là 1 mg/kg mỗi ngày.

Suy thận:

Liều dùng được giảm so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường và được điều chỉnh theo nhu cầu của bệnh nhân.

Nếu cần tiếp tục điều trị morphin trong vài tuần, có thể thay thế đơn thuốc morphin giải phóng tức thời bằng morphin giải phóng kéo dài với liều tương đương hàng ngày.

Điều chỉnh liều lượng

Tần suất đánh giá:

Không dựa vào một liều dùng mà đánh giá thuốc không có hiệu quả. Bệnh nhân nên được khám kĩ, chủ yếu khi bắt đầu điều trị, và bất kì lúc nào cơn đau không được kiểm soát.

Điều chỉnh liều lượng:

Nếu cơn đau không được kiểm soát, có thể tăng đơn vị liều morphin giải phóng tức thời từ 25 đến 50% tùy theo tuổi và tình trạng sinh lý của bệnh nhân.

Trong trường hợp không thuyên giảm đủ, bệnh nhân có thể sử dụng một liều thuốc mỗi giờ mà không vượt quá 4 lần uống liên tiếp trong bốn giờ.

Nếu bệnh nhân thường xuyên sử dụng nhiều hơn 3 hoặc 4 liều rất rác trong ngày, những liều bổ sung này phải được tính vào tổng liều morphin giải phóng tức thời hàng ngày mà không cần đợi quá 48 giờ.

Trong các quy trình điều chỉnh liều này, không có giới hạn trên miễn là có thể kiểm soát được các tác dụng phụ.

Sự tương ứng giữa các đường dùng khác nhau:

Liều lượng thay đổi tùy theo đường dùng thuốc.

So với đường uống, liều tiêm tĩnh mạch nên giảm còn một phần ba và liều tiêm dưới da nên giảm một nửa.

Chuyển từ đường dùng này sang đường dùng khác phải tính đến các hệ số này để duy trì cùng sinh khả dụng morphin.

Trong trường hợp chuyển từ dạng giải phóng tức thời qua đường uống sang dạng giải phóng kéo dài qua đường uống, liều dùng hàng ngày sẽ không thay đổi.

Ngừng điều trị

Việc ngừng sử dụng opioid đột ngột có thể gây ra hội chứng cai thuốc. Do đó, nên giảm liều dần dần trước khi ngừng điều trị.

7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với morphin hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.
- Trẻ em dưới 6 tháng.
- Suy hô hấp mất bù (trong trường hợp không có thông khí nhân tạo).
- Suy tế bào gan nặng (với bệnh não).
- Tình trạng cấp tính: chấn thương sọ não và tăng áp lực nội sọ khi không kiểm soát được thông khí.
- Động kinh không kiểm soát.
- Kết hợp với buprenorphin, nalbuphine và pentazocin (xem phần tương tác thuốc)
- Phụ nữ đang cho con bú, trong trường hợp bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị một đợt kéo dài sau khi sinh.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo đặc biệt

Chỉ dùng thuốc giảm đau (ATS) ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu bình lâm

mắc bệnh hồng cầu hình liềm đang điều trị morphin trong cơn tắc mạch, những bệnh nhân bị ảnh hưởng cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng của ATS.

Rối loạn liên quan đến việc sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các loại thuốc tương tự.

Sử dụng đồng thời Morphin 30 mg và các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc tương tự có thể làm giảm đau, ức chế hô hấp, hôn mê hoặc tử vong. Do những rủi ro này, nên chỉ định đồng thời những thuốc an thần này cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị nào khác. Nếu kê đơn morphin đồng thời với thuốc an thần, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng của ức chế hô hấp và an thần. Về vấn đề này, bệnh nhân và người nhà nên được thông báo về các triệu chứng để phòng tránh (xem phần tương tác thuốc).

Nồng độ morphin trong huyết tương có thể bị giảm bởi rifampicin. Cần theo dõi tác dụng giảm đau của morphin và điều chỉnh liều morphin trong và sau khi điều trị bằng rifampicin (xem phần tương tác thuốc).

Tăng liều, ngay cả khi liều dùng đã cao, thường không phải là quá trình gây quen thuốc.
Yêu cầu khẩn cấp và lặp lại đòi hỏi phải thường xuyên đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân. Cần phản ánh nhu cầu thực sự về thuốc giảm đau, không nên nhầm lẫn với hành vi gây nghiện.

Có thể xảy ra tăng cảm giác đau không đáp ứng với việc tăng thêm liều morphin, đặc biệt là ở liều cao. Có thể cần giảm liều morphin hoặc thay đổi opioid.

Điều trị chống kết tập tiểu cầu bằng đường uống với chất ức chế P2Y12:

Đã quan sát thấy sự giảm hiệu quả điều trị bằng chất ức chế P2Y12 từ ngày đầu tiên điều trị đồng thời chất ức chế P2Y12 và morphin (xem phần tương tác thuốc).

Hội chứng lệ thuộc và cai thuốc:

Việc sử dụng thuốc giảm đau opioid có thể gây phụ thuộc hoặc dung nạp về thể chất và / hoặc tâm lý. Sử dụng thuốc càng lâu, rủi ro càng lớn. Tương tự như vậy, liều cao hơn sẽ làm tăng nguy cơ. Các triệu chứng có thể được giảm thiểu bằng cách điều chỉnh liều lượng hoặc dạng bào chế và giảm dần morphin. Đối với các triệu chứng cụ thể, xem phần tác dụng không mong muốn.

Morphin là một loại thuốc gây nghiện có thể dẫn đến chuyển hướng (lạm dụng) và có nguy cơ lạm dụng tương tự như các chất chủ vận opioid mạnh khác vì vậy cần được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc lạm dụng ma túy.

Tuy nhiên, người có tiền sử nghiện ma túy được phép kê đơn morphin nếu thuốc cần thiết để điều trị cơn đau.

Do sự hiện diện của sucrose, thuốc này không nên được sử dụng cho những bệnh nhân không dung nạp fructose, hội chứng kém hấp thu glucose-galactose, hoặc thiếu hụt sucrose-isomaltase.

Thận trọng khi sử dụng

Morphin nên được sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau:

Suy thận:

Quá trình thải trừ morphin qua thận, dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính, đòi hỏi phải bắt đầu điều trị với liều giảm dần, sau đó sẽ thích ứng, như ở bất kỳ bệnh nhân nào, các liều lượng hoặc tần suất dùng thuốc phù hợp với tình trạng lâm sàng.

Khi cần nguyên nhân cơn đau được điều trị đồng thời:

Liều lượng morphin sau đó nên được điều chỉnh cho phù hợp với kết quả điều trị được áp dụng.

Trong suy hô hấp không mất bù:

Tốc độ hô hấp sẽ được theo dõi cẩn thận. Buồn ngủ là dấu hiệu cảnh báo tình trạng mất bù.

Điều quan trọng là phải giảm liều morphin khi kê đơn đồng thời các thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác, vì điều này thúc đẩy sự khởi phát đột ngột của suy hô hấp.

Ở bệnh nhân suy gan:

Việc sử dụng morphin nên thận trọng và kèm theo theo dõi lâm sàng.

Ở người cao tuổi:

Các đối tượng này nhạy cảm đặc biệt với tác dụng giảm đau nhưng cũng dễ có các tác dụng phụ trung ương (nhầm lẫn) hoặc tiêu hóa, liên quan đến sự giảm chức năng thận sinh lý, nên khuyến cáo thận trọng, đặc biệt bằng cách giảm liều ban đầu.

Bệnh lý nycturia - tuyến tiền liệt hoặc bàng quang, thường gặp ở nhóm đối tượng này, họ phải đối mặt với nguy cơ bị tiểu.

Kê đơn đồng thời với các thuốc điều trị hưng thần, thuốc ức chế thần kinh trung ương hoặc có tác dụng kháng tiết cholinergic làm tăng sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn.

Táo bón:

Bắt buộc phải đảm bảo không có hội chứng tắc mạch trước khi tiến hành điều trị. Táo bón là một tác dụng phụ đã biết của morphin. Điều trị dự phòng nên được kê đơn một cách có hệ thống.

Ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trước ba tháng:

Tác dụng của morphin mạnh hơn và kéo dài hơn do chuyển hóa ở nhóm đối tượng này chưa trưởng thành. Nên giảm liều ban đầu. Việc theo dõi sẽ được thực hiện trong phòng chăm sóc đặc biệt để điều trị cơn đau cấp tính. Việc bắt đầu điều trị mạn tính nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ.

Tăng huyết áp nội sọ:

Trong trường hợp tăng áp lực nội sọ, nên thận trọng khi sử dụng morphin trong các trường hợp đau mạn tính.

Rối loạn bài tiết:

Có nguy cơ gây khó tiểu hoặc giữ nước tiểu chủ yếu với đường trong và ngoài màng cứng.

Suy thượng thận:

Thuốc giảm đau opioid có thể gây suy thượng thận hồi phục cần theo dõi và điều trị thay thế glucocorticoid. Các triệu chứng của suy tuyến thượng thận có thể bao gồm các triệu chứng sau: buồn nôn, nôn, chán ăn, mệt mỏi, suy nhược, chóng mặt và huyết áp thấp.

Giảm kích thích hormon sinh dục và tăng prolactin:

Sử dụng thuốc giảm đau opioid trong thời gian dài có thể liên quan đến việc giảm nồng độ hormon sinh dục và tăng prolactin. Các triệu chứng bao gồm những điều sau: giảm ham muốn tình dục, bất lực và vô kinh.

Các vận động viên:

Các vận động viên phải chú ý bởi thực tế là thuốc này có chứa morphin và nguyên tắc hoạt động của thuốc được đưa vào danh sách các chất doping.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy morphin có thể làm giảm khả năng sinh sản.

Phụ nữ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

10. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

11. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

12. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

13. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

14. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

15. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây quái thai của morphin. Về mặt lâm sàng, không có tác dụng gây dị tật cụ thể nào của morphin đã xuất hiện cho đến nay. Tuy nhiên, chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh được.

liều cao, ngay cả khi điều trị ngắn ngay trước hoặc trong khi sinh, có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh. Ngoài ra, vào cuối thai kỳ, việc người mẹ sử dụng morphin liên tục, bất kể liều lượng, có thể là nguyên nhân gây ra hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh.

Trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ được dùng thuốc giảm đau opioid trong khi mang thai cần được theo dõi các dấu hiệu của hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh. Điều trị có thể bao gồm sử dụng opioid và chăm sóc hỗ trợ.

Do đó, tuân theo các biện pháp phòng ngừa này, morphin có thể được kê đơn nếu cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Một liều duy nhất dường như an toàn cho trẻ sơ sinh.

Trong trường hợp sử dụng lặp lại trong một vài ngày, tạm thời ngừng cho con bú.

Trong trường hợp bắt đầu hoặc tiếp tục sau khi sinh một đợt điều trị dài ngày, chống chỉ định cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Do thuốc này làm giảm tỉnh táo, cần cẩn trọng đến những rủi ro liên quan đến việc lái xe và sử dụng máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Cần lưu ý rằng nhiều loại thuốc hoặc chất gây nghiện có thể gây trầm cảm lên hệ thần kinh trung ương và góp phần làm giảm tỉnh táo. Đó là các dẫn xuất morphin (thuốc giảm đau, thuốc giảm ho và điều trị thay thế), thuốc an thần kinh, thuốc an thần, benzodiazepin, thuốc giải lo âu ngoài benzodiazepin (ví dụ meprobamat), thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin kháng histamin) thuốc hạ huyết áp trung ương, baclofen và thalidomid.

Các kết hợp chống chỉ định

Chất chủ vận-đôi kháng với morphin (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin)

Giảm tác dụng giảm đau hoặc giảm ho, bằng cách ngăn chặn cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Các kết hợp không được khuyến cáo

Naltrexon: Nguy cơ giảm tác dụng giảm đau. Nếu cần, tăng liều dẫn xuất morphin.

Sử dụng các chất có cồn:

Rượu tăng cường tác dụng an thần của các chất này. Sự mất tỉnh táo có thể khiến việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

Tránh uống đồ uống có cồn và thuốc có chứa cồn.

Các kết hợp cần thận trọng

Rifampicin

Giảm nồng độ và hiệu quả của morphin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó. Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều lượng morphin khi điều trị kết hợp với rifampicin và sau khi ngừng sử dụng.

Chất ức chế P2Y12

Đã quan sát thấy việc trì hoãn và giảm tiếp xúc với thuốc kháng tiểu cầu đường uống với chất ức chế P2Y12 ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp được điều trị bằng morphin. Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và áp dụng cho các opioid khác. Mặc dù hậu quả lâm sàng chưa được biết, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng giảm hiệu quả của chất ức chế P2Y12 ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với morphin và chất ức chế P2Y12 (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính, không thể ngừng morphin và thuốc ức chế nhanh P2Y12 được coi là rất quan trọng, việc sử dụng chất ức chế P2Y12 qua đường tiêm có thể được xem xét.

Các sự kết hợp cần cân nhắc

Thuốc giảm đau chủ vận opioid khác (alfentanil, codein, dextromoramid, dextropropoxyphen, dihydrocodein, fentanyl, oxycodon, pethidin, phenoperidin, remfentanil, sufentanil, tramadol)

Thuốc giảm ho giống morphin (dextrometorphan, noscapin, pholcodin)

Thuốc giảm ho opioid (codein, ethylmorphin)

Thuốc an thần

Thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các loại thuốc liên quan:

- Sử dụng đồng thời opioid với các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan làm tăng nguy cơ gây buồn ngủ, ức chế hô hấp, hôn mê và từ vòng do tác dụng ức chế thần kinh trung ương tích lũy. Nên hạn chế cả liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời (xem phần cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc an thần khác

- Tăng trầm cảm trung ương. Sự mất tỉnh táo có thể khiến việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong số các tác dụng phụ thường gặp nhất khi bắt đầu điều trị, buồn ngủ, lú lẫn, buồn nôn và nôn đã được báo cáo. Các tác dụng này có thể chỉ thoáng qua nhưng sự tồn tại lâu dài của chúng sẽ dẫn đến một hệ quả liên quan hoặc quá liều. Một khác, chứng táo bón không thể tiếp tục điều trị. Tất cả những tác dụng này đều có thể dự đoán được và cần được giải quyết.

Tần suất của các tác dụng phụ có thể xảy ra, được liệt kê dưới đây, được xác định theo quy ước sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm ($< 1/10000$), tần số không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Nhóm cơ quan	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Không xác định
Rối loạn hệ thống miễn dịch				Phản ứng phản vệ
Các rối loạn tâm thần		Trạng thái lú lẫn	Ảo giác	Kích thích Ác mộng (đặc biệt ở người cao tuổi) Nghiện
Rối loạn hệ thần kinh		Buồn ngủ Rung giật cơ (nguy cơ đặc biệt trong trường hợp dùng quá liều hoặc tăng liều quá nhanh ở người cao tuổi)		An thần Tăng áp lực nội sọ, cần được điều trị đầu tiên. Loạn cảm đau, tăng nhạy cảm đau Tăng tiết mồ hôi

Các rối loạn mạch			Độ bưng mắt	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Suy hô hấp (ngưng thở tối đa)	
Các rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn Táo bón	Nôn		Khô miệng
Các rối loạn da và mô dưới da		Ngứa		
Các rối loạn thận và hệ tiết niệu			Bi tiểu (đặc biệt trong trường hợp u tuyến tiền liệt hoặc hẹp niệu đạo)	Khó tiểu
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc				Hội chứng cai thuốc

Hội chứng cai nghiện và lệ thuộc thuốc

Việc sử dụng thuốc giảm đau opioid có thể dẫn đến sự phụ thuộc hoặc dung nạp về thể chất và / hoặc tâm lý. Đột ngột ngừng sử dụng opioid hoặc sử dụng thuốc đối kháng opioid có thể gây ra hội chứng cai thuốc. Hội chứng này cũng có thể xảy ra giữa hai liều. Về cách dùng, hãy xem phần cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.

Các triệu chứng cai nghiện sinh lý bao gồm các triệu chứng sau: đau nhức cơ, run, hội chứng chân không yên, tiểu chảy, đau bụng, buồn nôn, các triệu chứng giống cúm, nhịp tim nhanh và giãn đồng tử. Các triệu chứng tâm lý bao gồm các triệu chứng sau: tâm trạng khó chịu, lo lắng và cấu kính. Trong trường hợp lệ thuộc vào thuốc, trạng thái cai thuốc thường xuất hiện.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ sau khi cho phép sử dụng thuốc là rất quan trọng, cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia y tế báo cáo mọi phản ứng có hại nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

13. Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Buồn ngủ là một dấu hiệu cảnh báo sớm về sự khởi đầu của quá trình mất bù hô hấp.

Quan sát thấy viêm phổi do hít phải, đồng tử co nhỏ, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, hôn mê. Từ vòng có thể xảy ra do suy hô hấp.

Xử trí

- Hỗ trợ kích thích-thở khí, trước khi hồi sức tìm phổi tại khoa chuyên môn.

- Điều trị đặc hiệu với naloxon: thiết lập phương pháp tiếp cận ban đầu với việc theo dõi thời gian cần thiết để các triệu chứng biến mất.

14. Đặc tính dược lực học

Mã ATC: N02AA01

Tác thuốc: Thuốc giảm đau gây nghiện, opioid.

Tác động trên hệ thống thần kinh trung ương

Morphin có tác dụng giảm đau phụ thuộc vào liều lượng. Thuốc có thể tác động lên hành vi và tâm thần vận động, tùy thuộc vào liều lượng và cơ địa, có thể gây an thần hoặc hưng phấn.

Trên các trung tâm hô hấp và trung tâm ho, morphin phát huy tác dụng, từ liều điều trị, gây trầm cảm. Tác dụng ức chế hô hấp của morphin giảm dần khi dùng thuốc mạn tính.

Ba tác động lên trung tâm nôn, có thể lên trung tâm tiền đình ốc tai cũng như tác động lên quá trình làm rỗng dạ dày gây ra các đặc tính gây nôn khác nhau.

Cuối cùng, morphin gây ra sự co đồng tử từ nguồn gốc trung tâm.

Tác động trên cơ trơn

Morphin làm giảm trương lực và nhu động của các sợi dọc và tăng trương lực của các sợi tròn, gây co thắt các cơ vòng (môn vị, van hồi tràng, cơ vòng hậu môn, cơ vòng Oddi, cơ vòng bàng quang).

15. Dược động học

Thuốc Morphine 30 mg là dạng giải phóng tức thời.

Sự hấp thu

Hiệu quả vượt qua lần đầu ở gan lớn hơn 50%.

Sinh khả dụng của dạng uống so với dạng tiêm dưới da là 50%.

Sinh khả dụng của dạng uống so với dạng tiêm tĩnh mạch là 30%.

Phân bố

Sau khi hít thụ, morphin liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 30%.

Chuyển hóa

Morphin được chuyển hóa nhiều thành các chất liên hợp glucuronid trải qua chu trình gan ruột. 6-Glucuronid là chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn khoảng 50 lần so với chất gốc. Morphine cũng bị khử methyl, dẫn đến một chất chuyển hóa có hoạt tính khác là Normorphin.

Thải trừ

Quá trình đào thải các chất liên hợp glucuronid diễn ra chủ yếu qua đường tiết niệu, bằng cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận.

Sự đào thải phân thấp (<10%).

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 7 viên

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Số 9 Trần Thánh Tông - phường Bạch Đằng - Quận Hai Bà Trưng - thành phố Hà Nội - Việt Nam

Điện thoại: 024.39715439

Fax: 024.38211815

Sản xuất tại: Lô 27 - Khu công nghiệp Quang Minh - thị trấn Quang Minh - huyện Mê

Linh - Hà Nội

Điện thoại: 024.39716291

Fax: 024.35251484

