

R_x

Thuốc bột pha tiêm

CEFTRIAXON 2G

Lưu ý:

- Rửa tay kỹ trước khi dùng.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Giữ tờ hướng dẫn sử dụng này trong quá trình sử dụng thuốc.
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc (cho 1 lọ):

Thành phần hoạt chất:

Ceftriaxon:.....2,0g
(tương đương với ceftriaxon natri: 2,16g)

2. Dạng bào chế:

Thuốc bột tiêm đóng lọ thủy tinh. Bột thuốc trong lọ khô tơi, màu trắng đến trắng ngà.

3. Chỉ định:

Các bệnh nhiễm trùng do các mầm bệnh nhạy cảm với ceftriaxon, ví dụ:

- Nhiễm khuẩn huyết.
 - Viêm màng não.
 - Lyme borreliosis lan tỏa (các giai đoạn sớm và muộn của bệnh).
 - Các nhiễm trùng ổ bụng (viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường mật và ống tiêu hóa).
 - Các nhiễm trùng xương, khớp, mô mềm, da và vết thương.
 - Các nhiễm trùng ở bệnh nhân bị suy giảm cơ chế đề kháng cơ thể.
 - Các nhiễm trùng thận và đường tiết niệu.
 - Các nhiễm trùng đường hô hấp, đặc biệt là viêm phổi, và nhiễm trùng tai mũi họng.
 - Các nhiễm trùng sinh dục, bao gồm cả bệnh lậu không biến chứng.
- Và dự phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật.

4. Liều dùng, cách dùng:

* Liều dùng

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Liều thông thường là 1-2g ceftriaxon dùng một lần mỗi ngày (mỗi 24 giờ). Trong những trường hợp nặng hoặc với những nhiễm trùng do các vi khuẩn chỉ nhạy cảm mức độ trung bình với thuốc, có thể tăng liều lên tới 4g, dùng một lần trong ngày.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị thay đổi tùy theo diễn biến bệnh. Thông thường cũng giống như dùng các thuốc kháng sinh khác, nên tiếp tục dùng ceftriaxon thêm ít nhất 48-72 giờ sau khi bệnh nhân đã hết sốt hoặc đã có bằng chứng diệt được hết vi khuẩn.

Điều trị phối hợp

Trong điều kiện thí nghiệm, tác dụng hiệp đồng giữa ceftriaxon và các aminoglycosides đã được ghi nhận đối với nhiều loại vi khuẩn gram âm. Dù sự tăng cường hoạt tính của những phối hợp như thế không phải lúc nào cũng đoán trước được, nên cân nhắc phối hợp khi có nhiễm trùng nặng, đe dọa tính mạng do các vi khuẩn như *Pseudomonas aeruginosa*. Do sự bất tương hợp về hóa học giữa ceftriaxon và aminoglycosid, hai thuốc phải được dùng riêng rẽ theo liều khuyến cáo.

Sự bất tương hợp về hóa học cũng đã được ghi nhận khi dùng phối hợp ceftriaxon với các thuốc ampicillin, vancomycin và fluconazol dạng tiêm tĩnh mạch.

* Cách dùng

Theo qui định chung, dung dịch thuốc nên được sử dụng ngay sau khi pha.

Dung dịch thuốc pha ra giữ được tính ổn định lý hóa trong vòng 6 giờ ở nhiệt độ phòng (hoặc 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8°C). Dung dịch thuốc có màu từ vàng nhạt tới màu hổ phách, tùy thuộc vào nồng độ thuốc và độ dài thời gian bảo quản. Sự đổi màu của dung dịch không ảnh hưởng đến hiệu quả và sự dung nạp của thuốc.

Trong một nghiên cứu *in vitro* thấy có tác dụng đối kháng khi dùng phối hợp chloramphenicol và ceftriaxon.

Không sử dụng dung dịch pha loãng có chứa calci, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ ceftriaxon hoặc tiếp tục pha loãng một lọ đã pha để truyền tĩnh mạch bởi vì có thể hình thành kết tủa. Có thể xuất hiện kết tủa ceftriaxon-calcium khi ceftriaxon được hòa lẫn với dung dịch chứa calci khi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Ceftriaxon không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, bao gồm cả dung dịch truyền liên tục có chứa calci như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua catheter (Y). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, ceftriaxon và các dung dịch có chứa calci có thể được dùng kế tiếp nhau nếu các đường truyền được thông suốt với một chất lỏng tương thích. Trong các nghiên cứu *in vitro* sử dụng huyết thanh người lớn và tế bào cuống rốn của trẻ sơ sinh cho thấy rằng trẻ sơ sinh có nguy cơ gia tăng kết tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 4. Liều dùng, cách dùng và phần 5. Chống chỉ định).

Sử dụng đồng thời ceftriaxon với thuốc đối kháng vitamin K có thể tăng nguy cơ chảy máu. Các thông số đông máu nên được theo dõi thường xuyên, liều dùng thuốc chống đông máu cũng nên được điều chỉnh cho phù hợp, cả trong và sau khi điều trị với ceftriaxon (xem phần 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc).

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

10.1. Các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng không mong muốn thường xuyên nhất được báo cáo có liên quan đến ceftriaxon là tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tiêu chảy, phát ban, và tăng enzym gan.

Dữ liệu xác định tần suất xảy ra các phản ứng không mong muốn ceftriaxon lấy từ các thử nghiệm lâm sàng.

Quý ước sau đây được dùng để phân loại tần suất xảy ra các phản ứng không mong muốn:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

Phổ biến ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Không phổ biến ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Hiếm khi ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn

Cơ quan hệ thống	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm khi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm nấm sinh dục	<i>Pseudomonas colitis</i>
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu	Giảm bạch cầu hạt Thiếu máu Rối loạn đông máu	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu Chóng mặt	
Rối loạn hệ hô hấp			Có thể phế quản
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy Phân lỏng	Buồn nôn Nôn	
Rối loạn gan mật	Tăng men gan		
Rối loạn hệ da và mô dưới da	Phát ban	Ngứa	Mày đay
Rối loạn thận và tiết niệu			Đái ra máu Đường niệu
Rối loạn chung và vị trí tiêm		Viêm tĩnh mạch Đau chỗ tiêm Sốt	Phù Ốn lạnh
Xét nghiệm chẩn đoán		Tăng creatinin máu	

10.2. Sau khi thuốc được phép lưu hành

Tiêm bắp: Mỗi 1g ceftriaxon pha trong 3,5ml dung dịch lidocain 1%. Dung dịch phải được tiêm vào bắp sâu. Không tiêm quá 1g tại cùng một vị trí. Liều lượng lớn hơn 1g nên được chia nhỏ và tiêm ở nhiều vị trí khác nhau. Không dùng dung dịch có chứa lidocain để tiêm tĩnh mạch.

Tiêm tĩnh mạch: Mỗi 1g ceftriaxon pha trong 10ml nước cất pha tiêm. Tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc qua dây truyền dịch trong ít nhất 2-4 phút.

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: Nên truyền trong ít nhất 30 phút. Để truyền tĩnh mạch, 2g ceftriaxon được pha trong 40ml một trong các dung dịch không có calci sau đây: NaCl 0,9%, NaCl 0,45% + dextrose 2,5%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextran 6% trong dextrose 5%, dịch truyền hydroxy ethyl starch 6-10%, nước cất pha tiêm truyền.

Dung dịch ceftriaxon không được trộn hoặc truyền chung đường với các dung dịch chứa kháng sinh khác hoặc vào trong những dung dịch không trong danh sách vừa liệt kê vì có thể không tương hợp.

Không sử dụng dung dịch pha loãng có chứa calci, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ ceftriaxon hoặc tiếp tục pha loãng một lọ đã pha để truyền tĩnh mạch bởi vì có thể hình thành kết tủa. Có thể xuất hiện kết tủa ceftriaxon-calcium khi ceftriaxon được hòa lẫn với dung dịch chứa calci dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Ceftriaxon không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, bao gồm cả dung dịch truyền liên tục có chứa calci như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, ceftriaxon và các dung dịch có chứa calci có thể được dùng kế tiếp nhau nếu các đường truyền được thông suốt với một dung môi tương thích (xem phần 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Không có các báo cáo về tương tác giữa ceftriaxon và các chế phẩm có chứa calci dùng đường uống hoặc tương tác giữa ceftriaxon tiêm bắp và các chế phẩm có chứa calci (đường tĩnh mạch hoặc đường uống).

* Các hướng dẫn liều đặc biệt

Suy chức năng gan

Với bệnh nhân có tổn thương gan, không cần giảm liều nếu chức năng thận không bị suy giảm.

Suy chức năng thận

Với bệnh nhân có suy chức năng thận, không cần phải giảm liều ceftriaxon nếu không bị suy chức năng gan. Chỉ trong trường hợp suy thận giai đoạn nặng (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) mới không dùng quá 2g ceftriaxon mỗi ngày.

Ceftriaxon không bị thải trừ khi thẩm phân phúc mạc hay chạy thận nhân tạo. Đối với những bệnh nhân đang được thẩm phân, không cần bổ sung liều sau khi thẩm phân.

Suy chức năng gan và thận nặng

Với những bệnh nhân rối loạn cả chức năng gan và chức năng thận nặng, cần theo dõi lâm sàng tính an toàn và hiệu quả của thuốc.

Người già

Với những bệnh nhân cao tuổi có chức năng gan thận bình thường, dùng liều theo liều dành cho bệnh nhân người lớn.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ em 12 tuổi trở xuống

Cần theo phác đồ hướng dẫn liều dùng sau đây, dùng một lần mỗi ngày.

Trẻ sơ sinh (14 ngày tuổi trở xuống): liều hàng ngày là 20-50mg/kg cân nặng. Liều hàng ngày không được vượt quá 50mg/kg.

Ceftriaxon chống chỉ định ở những trẻ sinh non có tuổi sau kinh chót là 41 tuần (tuổi thai + tuổi sau sinh) (xem phần 5. Chống chỉ định).

Chống chỉ định dùng ceftriaxon ở trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) nếu cần (hoặc có thể cần) điều trị bằng dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, kể cả các dung dịch truyền liên tục như nuôi ăn đường tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo kết tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 5. Chống chỉ định).

Với trẻ sơ sinh, nữ nhi và trẻ nhỏ (từ 15 ngày đến 12 tuổi): liều hàng ngày từ 20-80mg/kg dùng 1 lần/ngày.

Với trẻ có cân nặng 50 kg hoặc hơn, nên dùng theo liều thông thường của người lớn.

Với nữ nhi và trẻ em dưới 12 tuổi, nên tiêm truyền tĩnh mạch trong ít nhất 30 phút với liều trên 50 mg/kg cân nặng. Với trẻ sơ sinh, nên tiêm truyền tĩnh mạch trong ít nhất 60 phút để giảm nguy cơ vàng da.

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình lưu hành của ceftriaxon. Những phản ứng này được báo cáo từ một dân số không chắc chắn về số lượng, do đó, không xác định được chính xác tần suất xảy ra và/hoặc mối quan hệ nguyên nhân-kết quả với sự dùng thuốc.

Các tác dụng phụ toàn thân

Trên hệ tiêu hóa: viêm tụy, viêm miệng và viêm lưỡi.

Những thay đổi về huyết học: Một số trường hợp đơn lẻ bị mất bạch cầu hạt ($<500/\text{mm}^3$) đã được báo cáo, phần lớn số đó xảy ra sau 10 ngày điều trị và khi đã dùng tổng liều thuốc từ 20g trở lên.

Những phản ứng trên da: hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính và một số ít trường hợp bị phản ứng bất lợi nặng trên da (hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson hay hội chứng Lyell/ hoại tử biểu bì độc tính).

Trên hệ thần kinh: co giật.

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: bội nhiễm.

Các tác dụng phụ hiếm gặp khác

Các triệu chứng của hiện tượng kết tủa muối ceftriaxon calci trong túi mật, vàng da nhân, thiếu niệu, các phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Tương tác với calci

Hai nghiên cứu in vitro, một sử dụng huyết thanh người trưởng thành và một sử dụng huyết thanh lấy từ máu cuống rốn trẻ sơ sinh đã được tiến hành để đánh giá tương tác của ceftriaxon và calci. Nồng độ ceftriaxon lên tới 1 mM (vượt quá nồng độ đạt được trên in vivo khi truyền liều 2g ceftriaxon trong 30 phút) được dùng đồng thời với nồng độ calci lên tới 12 mM (48 mg/dL). Nồng độ ceftriaxon trong huyết tương đã giảm xuống cùng nồng độ calci 6 mM (24 mg/dL) hoặc cao hơn trong huyết tương người trưởng thành hoặc 4 mM (16 mg/dL) hoặc cao hơn trong huyết tương trẻ sơ sinh. Điều này có thể phản ánh sự kết tủa ceftriaxon-calcium.

Có một số ít trường hợp tử vong trong đó đã quan sát thấy chất kết tinh ở phổi và thận trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi những trẻ đã dùng ceftriaxon và dung dịch có chứa calci. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng ceftriaxon và dung dịch có chứa calci cùng đường truyền tĩnh mạch và ở một số trường hợp, đã quan sát thấy kết tủa ở đường truyền tĩnh mạch. Có ít nhất một trường hợp trẻ sơ sinh tử vong được báo cáo, trong đó ceftriaxon và những dung dịch có chứa calci đã được dùng theo những đường truyền riêng biệt và vào các thời điểm khác nhau; không quan sát thấy chất kết tinh ở trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi. Không xảy ra các trường hợp tương tự ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh (xem phần 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các trường hợp kết tủa ceftriaxon ở đường niệu đã được báo cáo, thường gặp ở trẻ em được điều trị với liều cao (ví dụ: ≥ 80 mg/kg/ngày hoặc tổng liều vượt quá 10g) và những người có yếu tố nguy cơ khác (ví dụ như mất nước, mất ngủ). Hiện tượng này có thể không có triệu chứng hoặc có triệu chứng, nhưng có thể dẫn đến tắc nghẽn đường niệu và suy thận cấp sau thận, nhưng thường hồi phục sau khi ngừng ceftriaxon.

Các tác dụng phụ tại chỗ

Trong một số ít trường hợp, các phản ứng viêm tĩnh mạch xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch. Có thể làm giảm bớt chúng bằng cách tiêm thuốc chậm (2 đến 4 phút).

Xét nghiệm chẩn đoán: xét nghiệm Coombs dương tính giả, xét nghiệm galactose dương tính giả, phương pháp không enzyme để xác định đường dương tính giả.

11. Quá liều và cách xử trí:

Trong trường hợp dùng quá liều, không thể làm giảm nồng độ thuốc bằng cách lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị quá liều chỉ là điều trị triệu chứng.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3

Mã ATC: J01DD04

Hoạt tính diệt khuẩn của ceftriaxon là do việc ức chế tổng hợp thành tế bào. Trong điều kiện in vitro ceftriaxon có phổ tác dụng rộng với các vi khuẩn gram âm và gram dương. Ceftriaxon có tính ổn định cao đối với phần lớn các men beta lactamase, cả penicilinase và cephalosporinase, của các vi khuẩn

Viêm màng não

Trong viêm màng não do vi khuẩn ở nhũ nhi và trẻ em, nên bắt đầu điều trị với liều 100mg/kg cân nặng (không quá 4g), một lần mỗi ngày. Ngay sau khi xác định được loại vi khuẩn gây bệnh và tính nhạy cảm với thuốc của chúng, có thể giảm liều một cách tương ứng.

Thời gian điều trị sau đây cho thấy có hiệu nghiệm:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 ngày
<i>Haemophilus influenza</i>	6 ngày
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 ngày

Bệnh Lyme Borreliosis

Liều dùng là 50mg/kg cho tới tối đa là 2g ở cả người lớn và trẻ em, dùng một lần một ngày trong 14 ngày.

Bệnh lậu (chúng có sản xuất men penicillinase và không có men penicillinase)

Dùng một liều duy nhất 250mg ceftriaxon tiêm bắp.

Dự phòng trong phẫu thuật

Tùy theo nguy cơ nhiễm trùng mà dùng một liều duy nhất 1-2g ceftriaxon, 30-90 phút trước phẫu thuật. Trong phẫu thuật đại-trực tràng, dùng ceftriaxon đơn trị hoặc phối hợp với một thuốc nhóm 5-nitroimidazole, ví dụ như ornidazole, đã được chứng minh có hiệu quả (dùng riêng rẽ, xem phần 4. Liều dùng, cách dùng).

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn

Chống chỉ định dùng ceftriaxon ở những bệnh nhân được ghi nhận có tiền sử quá mẫn cảm với ceftriaxon hay bất kì thành phần nào của thuốc hay, kháng sinh nhóm cephalosporin. Những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin hay kháng sinh nhóm beta lactam cũng có thể có nguy cơ mẫn cảm với ceftriaxon (xem phần 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Lidocain

Khi dùng lidocain làm dung môi pha dung dịch ceftriaxon tiêm bắp, cần loại trừ những bệnh nhân có chống chỉ định dùng lidocain (xem phần 4. Liều dùng, cách dùng). Xem thêm phần chống chỉ định trong hướng dẫn sử dụng của lidocain. Dung dịch tiêm ceftriaxon chứa lidocain không được dùng để tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sinh non

Ceftriaxon chống chỉ định ở những trẻ sinh non có tuổi sau kinh chót là 41 tuần (tuổi thai + tuổi sau sinh).

Trẻ sơ sinh tăng bilirubin máu

Không nên dùng ceftriaxon cho trẻ sơ sinh có tăng bilirubin máu và trẻ sơ sinh non tháng. Những nghiên cứu in vitro cho thấy ceftriaxon có thể chiếm chỗ gắn albumin huyết thanh của bilirubin và do đó có khả năng gây ra bệnh lý não do bilirubin ở những bệnh nhi này.

Trẻ sơ sinh và dung dịch tiêm tĩnh mạch chứa calci

Chống chỉ định dùng ceftriaxon ở trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) nếu cần điều trị bằng dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, kể cả các dung dịch truyền liên tục như nuôi ăn đường tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo tủa ceftriaxon-calci (xem phần 4. Liều dùng, cách dùng và phần 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Có một số ít trường hợp tử vong trong đó đã quan sát thấy chất kết tinh ở phổi và thận trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi những trẻ đã dùng ceftriaxon và dung dịch có chứa calci. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng ceftriaxon và dung dịch có chứa calci cùng đường truyền tĩnh mạch và ở một số trường hợp, đã quan sát thấy kết tủa ở đường truyền tĩnh mạch. Có ít nhất một trường hợp trẻ sơ sinh tử vong được báo cáo, trong đó ceftriaxon và những dung dịch có chứa calci đã được dùng theo những đường truyền và vào những thời điểm khác nhau; không quan sát thấy chất kết tinh ở trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi. Không xảy ra các trường hợp tương tự ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh (xem phần 10.2. Sau khi thuốc được phép lưu hành).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

6.1. Thận trọng chung

gram âm và gram dương. Ceftriaxon thường có tác dụng chống lại các vi khuẩn sau đây, với các nhiễm trùng cả trên in vitro và trên nhiễm khuẩn lâm sàng (xem phần 3. Chỉ định):

Các vi khuẩn ái khí gram dương

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin), *Staphylococcus coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (tan máu beta, nhóm A), *Streptococcus agalactiae* (tan máu beta, nhóm B), *Streptococcus* tan máu beta (nhóm không A không B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Ghi chú: *Staphylococcus* spp. kháng với methicillin cũng kháng lại các cephalosporin, bao gồm cả ceftriaxon. Nói chung, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* và *Listeria monocytogenes* kháng lại thuốc.

Các vi khuẩn ái khí gram âm

Acinetobacter Iwoffi, *Acinetobacter anitratus* (chủ yếu là *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, vi khuẩn giống *Alcaligenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter diversus* (bao gồm *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter* spp (loại khác)*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae***
Moraxella catarrhalis (trước là *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (loại khác), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris**, *Pseudomonas fluorescens**, *Pseudomonas* spp. (loại khác)*, *Providentia rettgeri**, *Providentia* spp. (loại khác), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (không phải thương hàn), *Serratia marcescens**, *Serratia* spp (loại khác)*. *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (loại khác).

* Một số chủng của các loài này kháng lại ceftriaxon, chủ yếu do sản xuất được men beta lactamase được mã hóa trên nhiễm sắc thể.

** Một số chủng của loài này kháng lại thuốc do sản xuất được men lactamase phổ rộng qua trung gian plasmid.

Ghi chú: Nhiều loại vi khuẩn trên đa kháng với nhiều loại kháng sinh khác nhau, như amino-penicillins và ureido-penicillins, các cephalosporin và aminoglycoside thế hệ cũ, lại nhạy cảm với ceftriaxon. *Treponema pallidum* nhạy cảm trên in vitro và trên thí nghiệm ở súc vật. Những thăm dò lâm sàng cho thấy bệnh giang mai giai đoạn một và hai đáp ứng tốt với trị liệu ceftriaxon.

Các chủng *P. aeruginosa* kháng lại với ceftriaxon trên lâm sàng trừ một ít trường hợp ngoại lệ.

Các vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides spp. (nhạy cảm muối mật)*, *Clostridium* spp. (trừ *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (loại khác), *Gaffkia anaerobica* (trước là *peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp.

* Một số chủng của loài này kháng lại ceftriaxon do sản xuất được men beta lactamase.

Ghi chú: Nhiều chủng *Bacteroides* spp. (đặc biệt là *B. fragilis*) sản xuất được beta lactamase kháng lại thuốc. *Clostridium difficile* cũng kháng với thuốc.

Sự nhạy cảm với ceftriaxon có thể được xác định bằng test khuếch tán trên thạch hoặc test pha loãng trong canh cấy thịt sử dụng kỹ thuật chuẩn để đánh giá độ nhạy cảm được khuyến cáo bởi Ủy Ban Quốc gia về các Tiêu chuẩn Xét nghiệm Lâm sàng (NCCLS). NCCLS đưa ra các mốc điển giải kết quả cho ceftriaxon như sau:

Test	Nhạy cảm	Tương đối nhạy cảm	Kháng
Test pha loãng			
nồng độ ức chế tính bằng mg/l	=8	16-32	=64
Test khuếch tán			
(đĩa 30 mcg ceftriaxon)			
đường kính vòng vô khuẩn tính bằng mm	=21	20-14	=13

Giống như các kháng sinh nhóm beta lactam khác, đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn dẫn đến tử vong (xem phần 10.2. Sau khi thuốc được phép lưu hành). Khi có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra, cần dùng ngay việc điều trị với ceftriaxon và thực hiện các biện pháp cấp cứu ngay. Trước khi điều trị với ceftriaxon, cần xác định tiền sử bệnh nhân có phản ứng quá mẫn với ceftriaxon, kháng sinh cephalosporin hay bất kỳ kháng sinh beta lactam nào không. Cần thận trọng nếu dùng ceftriaxon ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với beta lactam.

Thiếu máu tan huyết

Thiếu máu tan huyết qua trung gian miễn dịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh nhóm cephalosporin gồm cả ceftriaxon. Đã có báo cáo về các trường hợp thiếu máu tan huyết nặng, có cả tử vong trong quá trình điều trị ở cả người lớn và trẻ em. Nếu bệnh nhân có thiếu máu trong khi đang dùng ceftriaxon, thiếu máu liên quan đến cephalosporin cần được xem xét và cần ngưng dùng ceftriaxon cho đến khi xác định được nguyên nhân.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy do *clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo đối với gần như tất cả các loại kháng sinh, trong đó có cả ceftriaxon, và mức độ nghiêm trọng có thể dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các loại kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường ở ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*. *C. difficile* sản xuất độc tố A và B gây nên sự phát triển của CDAD. Sự sản xuất quá mức các chủng độc của *C. difficile* là nguyên nhân gia tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, do các bệnh nhiễm trùng này có thể không đáp ứng với các liệu pháp kháng sinh và có thể phải cắt bỏ một phần đại tràng. Cần xem xét CDAD ở tất cả những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần theo dõi cẩn thận tiền sử dùng thuốc đã có báo cáo về xuất hiện CDAD 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc đã xác định là bị CDAD, kháng sinh đang sử dụng không nhằm để điều trị *C. difficile* có thể bị ngưng. Cần kiểm soát nước và chất điện giải phù hợp, thực phẩm bổ sung protein, điều trị kháng sinh với *C. difficile*, và đánh giá phẫu thuật khi có chỉ định lâm sàng.

Bội nhiễm

Giống như với các thuốc kháng khuẩn khác, có thể xảy ra hiện tượng bội nhiễm bởi các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc. Với dữ liệu khoa học hiện tại, không có ghi nhận nào trên bệnh nhân về việc tạo uẩn trong mạch, trừ khi ở trẻ sơ sinh điều trị ceftriaxon và các dung dịch chứa calci hoặc bất kỳ sản phẩm nào chứa calci. Mặc dù vậy, với bất kỳ bệnh nhân nào cũng không được pha trộn hoặc dùng đồng thời với những dung dịch có chứa calci, cho dù theo những đường truyền riêng biệt. (xem phần 5. Chống chỉ định để biết các thông tin liên quan đến trẻ sơ sinh, phần 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc, phần 10.2. Sau khi thuốc được phép lưu hành)

Viêm tụy

Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị viêm tụy trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ceftriaxon, có thể là do tắc mật. Hầu hết những bệnh nhân này có sẵn các yếu tố nguy cơ ứ mật hay bùn mật, ví dụ đã từng được điều trị tích cực, bệnh nặng, và nuôi ăn đường tĩnh mạch hoàn toàn. Nhưng không thể loại trừ vai trò khởi phát hay đồng sinh bệnh của hiện tượng cần mật liên quan sử dụng ceftriaxon.

Bệnh nhĩ

Tính an toàn và hiệu quả của ceftriaxon đối với trẻ sơ sinh và trẻ em đã được thiết lập với liều dùng đã mô tả trong phần Liều lượng và cách sử dụng. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng ceftriaxon, cũng như các loại cephalosporin khác, có thể đẩy bilirubin khỏi albumin huyết thanh. Không nên dùng ceftriaxon ở trẻ sơ sinh (đặc biệt là sơ sinh non tháng) do nguy cơ mắc bệnh não do bilirubin (xem phần 5. Chống chỉ định)

Theo dõi công thức máu

Khi điều trị thuốc kéo dài, nên kiểm tra công thức máu toàn phần đều đặn.

Ảnh hưởng trên các xét nghiệm chẩn đoán

Các chủng vi khuẩn nên được thử nghiệm trên đĩa ceftriaxon vì trên in-vitro cho thấy thuốc có tác dụng chống một số chủng vi khuẩn kháng với các đĩa nhóm cephalosporin.

Đối với những nơi mà các khuyến cáo của NCCLS không được áp dụng hàng ngày, có thể thay thế bằng các hướng dẫn diễn giải tình nhạy cảm thuốc đã được chuẩn hóa tốt, ví dụ như do tổ chức DIN, ICS, hoặc các tổ chức khác ban hành.

13. Đặc tính dược động học:

Dược động học của ceftriaxon là không tuyến tính và tất cả các chỉ số cơ bản về dược động học, ngoại trừ thời gian bán thải, đều phụ thuộc vào liều dùng nếu dựa trên nồng độ thuốc toàn bộ, tăng ít hơn tương ứng với liều. Phi tuyến tính là do sự bão hòa của protein huyết tương loại liên kết, và do đó phi tuyến tính quan sát được cho tổng ceftriaxon trong huyết tương nhưng ở dạng tự do (không liên kết).

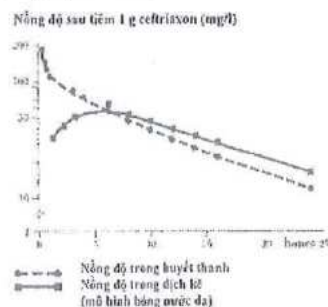
13.1. Hấp thu

Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi tiêm bắp một liều duy nhất ceftriaxon 1,0g là khoảng 81mg/l và đạt được khoảng 2-3 giờ sau khi tiêm. Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương sau khi tiêm bắp cũng tương đương như với tiêm tĩnh mạch với cùng liều tương đương, cho thấy độ sinh khả dụng của ceftriaxon sau khi tiêm bắp là 100%.

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh một liều lớn ceftriaxon 500mg và 1g, nồng độ đỉnh trung bình của ceftriaxon trong huyết tương tương ứng khoảng 120 và 200mg/l. Sau khi truyền tĩnh mạch ceftriaxon liều 500mg, 1g và 2g, nồng độ ceftriaxon trong huyết tương tương ứng khoảng 80, 150 và 250mg/l. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trung bình của ceftriaxon trong huyết tương đạt được khoảng một nửa so với khi tiêm tĩnh mạch ở liều tương đương.

13.2. Phân bố

Thể tích phân bố ceftriaxon là 7-12l. Ceftriaxon cho thấy có khả năng xâm nhập rất tốt vào các mô và dịch của cơ thể sau khi tiêm 1-2g; nồng độ cao hơn hẳn nồng độ ức chế tối thiểu đối với phần lớn các vi khuẩn gây bệnh đã được tìm thấy sau 24 giờ ở trên 60 mô hoặc dịch của cơ thể bao gồm phổi, tim, đường mật, gan, hạch bạch huyết, tai giữa và niêm mạc mũi, xương, và các dịch não tủy, màng phổi, tiền liệt tuyến và dịch khớp. Khi dùng đường tĩnh mạch, ceftriaxon phân bố nhanh chóng vào trong dịch kẽ, và ở đó nồng độ có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn nhạy cảm được duy trì trong 24 giờ (xem hình).



Gắn với protein

Ceftriaxon được gắn khá hồi với albumin. Khi nồng độ ceftriaxon dưới 100mg/l, khả năng thuốc gắn với protein là khoảng 95%. Khi sự liên kết với protein bão hòa thì khả năng gắn thuốc với protein tỷ lệ nghịch với sự gia tăng nồng độ (khi nồng độ ceftriaxon khoảng 300mg/l, khả năng thuốc gắn với protein lên đến 85%).

Xâm nhập vào trong các mô đặc biệt

Ceftriaxon qua được hàng rào máu não, đặc biệt khi màng não bị viêm. Nồng độ đỉnh của ceftriaxon đạt được trong dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn được báo cáo là lên đến 25% nồng độ trong huyết tương so với 2% nồng độ trong huyết tương ở bệnh nhân không bị viêm màng não. Nồng độ đỉnh của ceftriaxon trong dịch não tủy đạt được sau sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 4-6 giờ.

Ceftriaxon đi qua được hàng rào nhau thai và được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp.

Ở những bệnh nhân điều trị với ceftriaxon, xét nghiệm Coombs có thể ra kết quả dương tính giả. Giống như các kháng sinh khác, ceftriaxon có thể gây ra kết quả dương tính giả với xét nghiệm chẩn đoán rối loạn galactose huyết.

Tương tự như vậy, ở những bệnh nhân dùng ceftriaxon, các xét nghiệm dùng phương pháp không enzym để chẩn đoán glucose niệu cũng có thể cho kết quả dương tính giả. Trong trường hợp đó, có thể dùng phương pháp enzym để chẩn đoán để cho kết quả chính xác hơn.

Ở một số hệ thống theo dõi đường huyết, giá trị đường huyết đo được ở những bệnh nhân dùng ceftriaxon có thể bị hạ xuống giả. Vì vậy, với mỗi hệ thống theo dõi đường huyết, nên đọc hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thiết, có thể thay thế bằng phương pháp xét nghiệm khác.

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

Phụ nữ có thai

Ceftriaxon qua được hàng rào nhau thai. Tính an toàn trên phụ nữ có thai chưa được xác lập. Những nghiên cứu về sinh sản ở động vật cho thấy không có ảnh hưởng gây độc đối với phôi, bào thai, gây quái thai hoặc có biến cố bất lợi nào trên khả năng sinh sản của cả vật đực và cái, trên quá trình sinh đẻ và sự phát triển sau khi sinh. Trên loài linh trưởng, không thấy có độc tính trên bào thai hoặc gây quái thai.

Phụ nữ đang cho con bú

Ceftriaxon được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Cần thận trọng khi dùng ceftriaxon cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Trong quá trình điều trị với ceftriaxon, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn (như chóng mặt), có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc (xem phần 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Không thấy có hiện tượng suy chức năng thận sau khi dùng đồng thời liều cao ceftriaxon với một thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemide). Có bằng chứng trái ngược nhau liên quan đến khả năng tăng độc tính trên thận của aminoglycoside khi dùng đồng thời với cephalosporin. Khuyến cáo nên giám sát chặt chẽ nồng độ aminoglycosid trong huyết tương và chức năng thận phải trên thực hành lâm sàng. Không có tác dụng giống như của disulfiram khi uống rượu sau khi dùng ceftriaxon. Ceftriaxon không có chứa gốc N-methylthiotetrazole vốn liên quan đến bất dung nạp ethanol hoặc vấn đề chảy máu như ở một số loại cephalosporin khác. Việc đào thải ceftriaxon không bị ảnh hưởng bởi probenecid.

Cột 5

13.3. Chuyển hóa

Ceftriaxon không được chuyển hóa toàn thân mà được chuyển thành các chất chuyển hóa không hoạt tính bởi hệ vi khuẩn đường ruột.

13.4. Đào thải

Độ thanh thải huyết tương toàn phần là 10-22 ml/phút. Độ thanh thải qua thận là 5-12 ml/phút. 50-60% ceftriaxon được bài tiết vào nước tiểu nguyên dạng, trong khi 40-50% được bài tiết qua mật nguyên dạng.

Thời gian bán thải ở người trưởng thành là khoảng 8 giờ.

13.5. Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận hoặc suy gan

Với các bệnh nhân có suy chức năng thận hoặc gan, dược động học của ceftriaxon thường chỉ bị ảnh hưởng rất ít và thời gian bán thải chỉ tăng nhẹ, (dưới 2 lần), kể cả ở những bệnh nhân suy thận nặng. Nguyên nhân của sự tăng nhẹ thời gian bán thải ở bệnh nhân suy thận là do sự tăng bù độ thanh thải không tuyến tính, do sự giảm liên kết protein và sự tăng tương ứng độ thanh thải phi tuyến tính của tổng ceftriaxon.

Ở bệnh nhân suy gan, thời gian bán thải của ceftriaxon không tăng lên do sự tăng bù độ thanh thải qua thận. Ngoài ra, còn do sự tăng nồng độ ceftriaxon tự do trong huyết tương dẫn đến tăng độ thanh thải thuốc toàn bộ, với sự tăng thể tích phân bố song song với tăng độ thanh thải toàn bộ.

Người già

Ở người già trên 75 tuổi, thời gian bán thải trung bình thường gấp 2-3 lần so với nhóm người trưởng thành trẻ tuổi.

Trẻ em

Thời gian bán thải của ceftriaxon kéo dài ở trẻ sơ sinh. Từ lúc sinh đến 14 ngày tuổi, nồng độ ceftriaxon tự do trong huyết tương có thể tăng lên do các yếu tố như giảm lọc cầu thận và thay đổi tính liên kết với protein. Suốt thời thơ ấu, thời gian bán thải là thấp hơn so với trẻ sơ sinh và người lớn. Độ thanh thải và thể tích phân bố của toàn bộ ceftriaxon ở trẻ sơ sinh, như nhi và trẻ em lớn hơn ở người lớn.

An toàn tiền lâm sàng

Tính sinh quái thai: Những nghiên cứu về sinh sản ở động vật cho thấy không có ảnh hưởng gây độc đối với phôi thai, bào thai, gây quái thai hoặc có biến cố bất lợi nào trên khả năng sinh sản của cả vật đực và cái, trên quá trình sinh đẻ và sự phát triển chu sinh và sau sinh. Trên loài linh trưởng, không thấy có nhiễm độc bào thai hoặc gây quái thai.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ, lọ thủy tinh loại dung tích 20ml.

15. Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp. Nhiệt độ dưới 30°C.

16. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

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



MD PHARCO

Sản xuất tại: Công ty cổ phần dược phẩm Minh Dân

Địa chỉ: Lô N8 - Đường N5 - KCN Hòa Xá - Phường Mỹ Xá

TP. Nam Định - Tỉnh Nam Định - Việt Nam

Điện thoại: 02283.671086

Fax: 02283.671113

Email: duocpham.minhdan@gmail.com

Cột 10

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN

06/03/25



CHU TỊCH HĐQT
TỔNG GIÁM ĐỐC
Ds. Nguyễn Thế Dũng