

Rx – Thuốc bán theo đơn



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

CEFMEX

(Ceftriaxone 2g)

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sỹ.

1. THÀNH PHẦN:

Hoạt chất: Mỗi lọ chứa 2,39 g ceftriaxone natri tương đương 2 g ceftriaxone.

Mỗi lọ chứa khoảng 166 mg natri.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Bột pha dung dịch tiêm

Bột pha dung dịch truyền

Mô tả dạng bào chế: Bột màu trắng hoặc vàng nhạt

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị bệnh nhiễm trùng do các mầm bệnh nhạy cảm với ceftriaxone, 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
- Dự phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều chuẩn

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Liều thông thường là 1-2 g ceftriaxone 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 4 g, 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 thuốc 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 ceftriaxone 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 cần 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 ceftriaxone 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 ceftriaxone với các thuốc ampicillin, vancomycin và fluconazol dạng tiêm tĩnh mạch.

Cách sử dụng

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

Dung dịch sau khi hoàn nguyên có tính chất vật lý và hóa học ổn định trong 6 giờ ở nhiệt độ 15-25°C và 24 giờ ở 2 - 8°C. Tuy nhiên về mặt vi sinh nên sử dụng dung dịch ngay sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, thời gian lưu trữ và điều kiện sử dụng trước khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng và không được vượt quá 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8°C trừ khi việc hoàn nguyên được thực hiện ở nơi được kiểm soát và thẩm định về điều kiện vô trùng.

Tiêm bắp: Khi tiêm bắp, thuốc được tiêm vào trong cơ bắp lớn của cơ thể. Không nên tiêm quá 1 g thuốc tại một vị trí. Không bao giờ được tiêm tĩnh mạch dung dịch có lidocain.

Tiêm tĩnh mạch: Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được pha trong dung dịch nước vô trùng để tiêm với nồng độ tiêm tĩnh mạch: 100 mg/ml. Nên tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút. Tiêm tĩnh mạch ngắt quãng nên được tiêm trong 5 phút, tốt nhất là tiêm ở các tĩnh mạch lớn.

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: Nên truyền trong ít nhất 30 phút. Để truyền tĩnh mạch, 2 g ceftriaxone được pha trong 40 ml một trong các dung dịch không có canxi như sau: NaCl 0,9%, NaCl 0,45% + dextrose 2,5%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextran 6% trong dextrose 5%, dung dịch hydroxyl ethyl starch 6-10%, nước cất pha tiêm truyền. Dung dịch ceftriaxone không được trộn hoặc truyền chung 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 thích.

Không sử dụng dung dịch pha loãng có chứa canxi, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay hay dùng dung dịch Hartmann, để pha các lọ thuốc 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 ceftriaxone-calcium khi thuốc được hòa lẫn với dung dịch chứa canxi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Thuốc không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền liên tục có chứa canxi như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, thuốc và các dung dịch có chứa canxi có thể được dùng kế tiếp nhau nếu các đường truyền được thông suốt với một chất lỏng tương thích.

Không có các báo cáo về tương tác giữa ceftriaxone và các chế phẩm có chứa canxi dùng đường uống hoặc tương tác giữa ceftriaxone tiêm bắp và các chế phẩm có chứa canxi (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 thuốc *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 ceftriaxone mỗi ngày.

Ceftriaxone 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 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 20-50 mg/kg cân nặng. Liều dùng hàng ngày không được vượt quá 50 mg/kg.

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

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

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

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

Với trẻ nhũ 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.

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 quả:

Neisseria meningitidis 4 ngày

Haemophilus influenzae 6 ngày

Streptococcus pneumoniae 7 ngày

Lyme Borreliosis

Liều dùng là 50 mg/kg cho tới tối đa là 2 g 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 250 mg ceftriaxone tiêm bắp.

Dự phòng trong phẫu thuật

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

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn

Chống chỉ định dùng ceftriaxone ở những bệnh nhân được ghi nhận có tiền sử quá mẫn cảm với ceftriaxone hay bất kì thành phần nào của thuốc hay kháng sinh nhóm cephalosporin. Những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin hay kháng sinh nhóm beta lactam cũng có thể có nguy cơ mẫn cảm với thuốc.

Lidocain

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

Trẻ sinh non

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

Trẻ sau sinh tăng bilirubin máu

Không nên dùng ceftriaxone cho trẻ sơ sinh có tăng bilirubin máu và trẻ sơ sinh non tháng. Những nghiên cứu in vitro cho thấy ceftriaxone 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 canxi

Chống chỉ định dùng ceftriaxone ở trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) nếu cần điều trị bằng dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa canxi, kể cả dung dịch truyền tĩnh mạch liên tục như nuôi ăn đường tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo tủa ceftriaxone-calcium (xem phần Liều lượng và cách sử dụng và Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Có một số ít trường hợp tử vong trong đó có quan sát thấy chất kết tinh ở phổi và thận trẻ sơ sinh khi đã khám nghiệm tử thi trẻ dùng ceftriaxone và dung dịch có chứa canxi. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng ceftriaxone và dung dịch có chứa canxi 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 ceftriaxone và những dung dịch truyền có chứa canxi được dùng theo những đường truyền 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 trường hợp tương tự ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Giống như các kháng sinh nhóm beta lactam khác, đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn dẫn đến tử vong. Khi có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra, cần dừng ngay việc điều trị với ceftriaxone và thực hiện các biện pháp cấp cứu ngay. Trước khi điều trị với ceftriaxone, cần xác định tiền sử bệnh nhân có phản ứng quá mẫn với ceftriaxone, kháng sinh cephalosporin hay bất kì kháng sinh beta lactam nào không. Cần thận trọng nếu dùng ceftriaxone ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với beta lactam.

Thiếu máu tán huyết

Thiếu máu tán huyết qua trung gian miễn dịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh nhóm cephalosporin gồm cả ceftriaxone. Đã có báo cáo về trường hợp thiếu máu tán 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 ceftriaxone, thiếu máu liên quan đến cephalosporin cần được xem xét và cần ngưng dùng ceftriaxone 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 ceftriaxone, 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 các *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 tố 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 đang bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần theo dõi cẩn thận tiền sử dùng thuốc do đã có báo cáo về xuất hiện CDAD 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc đã xác định được 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.

Kết tủa canxi ceftriaxone

Kết tủa canxi ceftriaxone trong túi mật đã được quan sát thấy trên siêu âm ở bệnh nhân dùng ceftriaxone, đặc biệt ở liều 1 g mỗi ngày và lớn hơn. Khả năng xuất hiện tủa nhiều nhất ở bệnh nhi. Kết tủa biến mất sau khi ngừng điều trị ceftriaxone và thường không có triệu chứng. Trong trường hợp có triệu chứng, khuyến cáo điều trị bảo tồn không phẫu thuật, và ngừng điều trị ceftriaxone nên được cân nhắc bởi các bác sĩ dựa trên đánh giá lợi ích-nguy cơ.

Với dữ liệu khoa học hiện tại, không có ghi nhận nào trên bệnh nhân về việc tạo tủa trong mạch, trừ khi ở trẻ sơ sinh điều trị ceftriaxone và các dung dịch chứa canxi hoặc bất kỳ sản phẩm nào chứa canxi. Mặc dù vậy, với bất kỳ bệnh nhân nào cũng không được pha trộn hoặc dùng đồng thời ceftriaxone với những dung dịch có chứa canxi, cho dù theo những đường truyền riêng biệt (Xem mục chống chỉ định để biết các thông tin liên quan đến trẻ sơ sinh, Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác)

Viêm tụy

Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị viêm tụy trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ceftriaxone, có thể là do tắc mật. Hầu hết những bệnh nhân này có sẵn yếu tố nguy cơ ứ mật hoặc 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 cận mật liên quan sử dụng ceftriaxone.

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của ceftriaxone đối với trẻ sơ sinh và trẻ em đã được thiết lập với liều dùng đã mô tả trong phần Liều lượng và cách dùng. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng ceftriaxone, cũng như các loại cephalosporin khác, có thể đẩy bilirubin khỏi albumin huyết thanh.

Không nên dùng ceftriaxone ở trẻ sơ sinh (đặc biệt là sơ sinh non tháng) do nguy cơ mắc bệnh não do bilirubin (xem mục 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

Ở những bệnh nhân điều trị với ceftriaxone, xét nghiệm Coombs có thể ra kết quả dương tính giả. Giống như các kháng sinh khác, ceftriaxone 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 ceftriaxone, 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 enzyme để chẩn đoán 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 ceftriaxone 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.

Natri

Mỗi gam ceftriaxone chứa 3,6 mmol natri. Lưu ý cân nhắc khi sử dụng ở bệnh nhân cần kiểm soát chế độ ăn có natri.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai

Ceftriaxone 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

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

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây chóng mặt.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

Không thấy có hiện tượng suy chức năng thận sau khi dùng đồng thời liều cao ceftriaxone 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 thuốc. Ceftriaxone 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 ceftriaxone không bị ảnh hưởng bởi probenecid. Trong một nghiên cứu *in-vitro* thấy có tác dụng đối kháng khi dùng phối hợp chloramphenicol và ceftriaxone.

Không sử dụng dung dịch pha loãng có chứa canxi, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ ceftriaxone 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 ceftriaxone-calcium khi thuốc được hòa lẫn với dung dịch chứa canxi khi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Ceftriaxone không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa canxi, bao gồm cả dung dịch truyền liên tục có chứa canxi như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba (Y). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, ceftriaxone và các dung dịch có chứa canxi 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 tương người lớn và tế bào cuống rốn của trẻ sơ sinh cho thấy rằng trẻ sơ sinh có nguy cơ gia tăng kết tủa ceftriaxone-calcium cao hơn (xem phần Liều lượng và cách sử dụng và Chống chỉ định).

Sử dụng đồng thời ceftriaxone với thuốc chống đông đường uống có thể làm tăng tác dụng kháng vitamin K và nguy cơ chảy máu. Các thông số tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) 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 ceftriaxone (xem phần Tác dụng phụ).

Chưa có báo cáo về tương tác giữa ceftriaxone và các sản phẩm chứa canxi đường uống hoặc tương tác giữa ceftriaxone tiêm bắp và các sản phẩm chứa canxi (tiêm tĩnh mạch hoặc uống).

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng ceftriaxone, xét nghiệm Coombs có thể dẫn đến kết quả xét nghiệm dương tính giả.

Ceftriaxone giống như các loại kháng sinh khác, có thể cho kết quả xét nghiệm dương tính giả đối với bệnh galactosaemia.

Tương tự như vậy, các phương pháp xác định glucose trong nước tiểu không dùng enzyme có thể cho kết quả dương tính giả. Vì lý do này, việc xác định nồng độ glucose trong nước tiểu trong quá trình điều trị bằng ceftriaxone nên được thực hiện bằng phương pháp enzym. Không thấy suy giảm chức năng thận sau khi dùng đồng thời liều lớn ceftriaxone và thuốc lợi tiểu mạnh (ví dụ furosemide).

Tương kỵ:

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Thông báo cho bác sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

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

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

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

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)

Bảng tác dụng không mong muốn:

Cơ quan hệ thống	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm nấm sinh dục	<i>Pseudo-membranous colitis</i>
Rối loạn hệ thống 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			Co thắt 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	

Sau khi thuốc được phép lưu hành

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình lưu hành của ceftriaxone. 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 giảm 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 20 g 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 kí sinh trùng: bội nhiễm.

Các tác dụng phụ hiếm gặp khác

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

Tương tác với canxi

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 ceftriaxone và canxi. Nồng độ ceftriaxone lên tới 1mM (vượt quá nồng độ đạt được trên *in vivo* khi truyền liều 2 gram ceftriaxone trong 30 phút) được dùng đồng thời với nồng độ canxi lên tới 12mM (48 mg/dL). Nồng độ ceftriaxone trong huyết tương đã giảm xuống cùng nồng độ canxi 6mM (24mg/dL) hoặc cao hơn trong huyết tương người trưởng thành hoặc 4mM (16 mg/dL) hoặc cao hơn trong huyết tương trẻ sơ sinh. Điều này có thể phản ánh sự kết tủa ceftriaxone-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 ceftriaxone và dung dịch có chứa canxi. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng ceftriaxone và dung dịch có chứa canxi 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 ceftriaxone và những dung dịch có chứa canxi 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 Cảnh báo và thận trọng chung).

Các trường hợp kết tủa ceftriaxone ở đường niệu đã được báo cáo, thường gặp ở trẻ em được điều trị với liều cao (ví dụ: $\geq 80 \text{ mg / kg / ngày}$ hoặc tổng liều vượt quá 10 gram) 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 ceftriaxone.

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 XỬ TRÍ

Triệu chứng

Những triệu chứng quá liều có thể xảy ra: buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.

Xử trí quá liều

Trong những trường hợp quá liều, không thể làm giảm nồng độ thuốc bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng. Không có thuốc giải độc đặc trị, chủ yếu 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 ceftriaxone là do việc ức chế tổng hợp thành tế bào. Trong điều kiện in vitro ceftriaxone có phổ tác dụng rộng với các vi khuẩn gram âm và gram dương. Ceftriaxone có tính ổn định cao đối với phần lớn các men beta-lactamase, cả penicillinase và cephalosporinase, của các vi khuẩn gram âm và gram dương. Ceftriaxone 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 Chỉ định điều trị)

Các vi khuẩn ái khí gram dương

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin), *Staphylococci 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 pneumonia*, *Streptococci viridans*.

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

Các vi khuẩn ái khí gram âm

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (chủ yếu là *A. baumannii**), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, vi khuẩn giống *Alcaligenes*, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp* (loại khác) *, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia***, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.*, *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.*, *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 ceftriaxone, 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 beta 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 ceftriaxone.

Các chủng *P. aeruginosa* kháng lại với ceftriaxone 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 ceftriaxone 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 ceftriaxone 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 diễn giải kết quả cho ceftriaxone như sau:

Test	Nhạy cảm	Tương đối nhạy cảm	Kháng
Test pha loãng			
Nồng độ ức chế tính bằng mg/l	=28	16 - 32	=64
Test khuếch tán			
(đĩa 30 mcg ceftriaxone) đường kính vòng vô khuẩn tính bằng mm	=21	20 - 14	=13

Các chủng vi khuẩn nên được thử nghiệm trên đĩa ceftriaxone 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 tính 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 ceftriaxone 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 ceftriaxone trong huyết tương nhưng ở dạng tự do (không liên kết).

Hấp thu

Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi tiêm bắp một liều duy nhất ceftriaxone 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 với tiêm tĩnh mạch với cùng liều tương đương, cho thấy độ sinh khả dụng của ceftriaxone sau khi tiêm bắp là 100%.

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

Phân bố

Thể tích phân bố ceftriaxone là 7-12 l. Ceftriaxone 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 tình thấy sau 24 giờ ở trên 60 mô hoặc dịch của cơ thể bao gồm phổi, tim, đường mật, gan, hạnh nhân hầu, 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, ceftriaxone 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.

Gắn với protein

Ceftriaxone được gắn khả hồi với albumin. Khi nồng độ ceftriaxone 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 ceftriaxone khoảng 300mg/l, khả năng thuốc gắn với protein lên đến 85%).

Xâm nhập vào trong các mô đặc biệt

Ceftriaxone qua được hàng rào máu não, đặc biệt khi màng não bị viêm. Nồng độ đỉnh của ceftriaxone 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 ceftriaxone trong dịch não tủy đạt được sau sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 4-6 giờ.

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

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Độ thanh thải huyết tương toàn phần là 10-22 ml/phút. Độ thanh thải qua thận là 5-12 ml/phút. 50-60% ceftriaxone 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.

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 ceftriaxone 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 ceftriaxone.

Ở bệnh nhân suy gan, thời gian bán thải của ceftriaxone không tăng lên do sự tăng bù độ thanh thải qua thận. Ngoài ra, còn do sự tăng nồng độ ceftriaxone 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 ceftriaxone kéo dài ở trẻ sơ sinh. Từ lúc sinh đến 14 ngày tuổi, nồng độ ceftriaxone 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 ceftriaxone ở trẻ sơ sinh, nhũ nhi và trẻ em lớn hơn ở người lớn.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ bột pha tiêm.

15. BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.

16. HẠN DÙNG:

- Lọ chưa mở: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Dung dịch sau hoàn nguyên: Dung dịch sau khi hoàn nguyên có tính ổn định về mặt hóa học và vật lý trong 24 giờ ở 2-8°C và trong 6 giờ dưới 25°C. Tuy nhiên về mặt vi sinh nên sử dụng sản phẩm ngay sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và không được vượt quá 24 giờ ở 2-8°C, trừ khi việc hoàn nguyên/pha loãng được thực hiện ở nơi được kiểm soát và thẩm định về điều kiện vô trùng.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ACS Dobfar S.p.A.

Địa chỉ: Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (VR), Ý.

