

CTY CP DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH	MẪU BAN HÀNH TOA CEFTRIONE® 1g	Lần phát hành: 03
PHÒNG MARKETING	MÃ NHÃN 102 218 011 13	Ngày hiệu lực: 09.05.18

CEFTRIONE® 1g

Bột pha tiêm

1. Thành phần:

Cho 1 lọ thuốc bột:

Ceftriaxon (dưới dạng Ceftriaxon natri)..... 1 g

Cho 1 ống dung môi:

Nước cất pha tiêm.....10 ml

2. Dạng bào chế: Bột pha tiêm.

3. Dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3

Mã ATC: J01DD04

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Ceftriaxon là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có hoạt phổ rộng, được sử dụng dưới dạng tiêm (ceftriaxon natri). Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do khả năng ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hay nhiều protein gắn penicillin (PBP) là các protein tham gia vào cấu tạo màng vi khuẩn, do đó ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Giống như các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim, ceftazidim...), nói chung ceftriaxon có hoạt tính *in vitro* trên các chủng staphylococci kém hơn các cephalosporin thế hệ 1 nhưng có phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với các cephalosporin thế hệ 1 và 2.

Phổ kháng khuẩn

Ceftriaxon bền vững với đa số các beta lactamase (penicillinase và cephalosporinase) của các vi khuẩn Gram âm và Gram dương.

- Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* sinh và không sinh penicillinase; *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (*Streptococcus* tan máu beta nhóm A), *Strept. agalactiae* (*Streptococcus* nhóm B) và *S. viridans*.

- Vi khuẩn ưa khí Gram âm:

Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với *Neisseria meningitidis*, đa số *N. gonorrhoeae* sinh hoặc không sinh penicillinase và các chủng kháng penicillin hoặc kháng tetracyclin. Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với *Haemophilus* *enricilli*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi* sinh hoặc không sinh beta lactamase.

Ceftriaxon thường có tác dụng *in vitro* đối với các *Enterobacteriaceae*: *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Shigella* và *Yersinia enterocolitica*.

Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa* nhưng kém hơn so với ceftazidim hoặc các penicillin phổ mở rộng.

- Vi khuẩn kỵ khí:

Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* và *Veillonella*, một số chủng *Clostridium* bao gồm *C. perfringens*.

- Vi khuẩn khác:

Xoắn khuẩn: Ceftriaxon ức chế *in vitro* *Borrelia burgdorferi*, nguyên nhân gây bệnh Lyme, *Leptospira* và một vài tác dụng đối với *Treponema pallidum*.

Chlamydia: Ceftriaxon thường được coi là không tác dụng đối với *C.trachomatis*

Đề kháng thuốc

- Cơ chế kháng thuốc: Ceftriaxon có thể bị kháng bởi một hay một vài cơ chế sau:

- + Bị thủy phân bởi beta – lactamase, bao gồm các enzym beta – lactamase phổ rộng (ESLBs), carbapenemase và enzym Amp C có thể được cảm ứng hoặc hoạt hóa ở một số loại vi khuẩn Gram âm hiếu khí;
- + Giảm ái lực của protein gắn penicillin của ceftriaxon;
- + Khả năng chống thấm màng ngoài ở vi khuẩn Gram âm;
- + Bơm ngược dòng kháng sinh.

- Vi khuẩn kháng thuốc:

Ceftriaxon thường bền vững không bị thủy phân do các beta- lactamase tuyp II, III và IV; một số tuyp PSE; đa số beta-lactamase sinh ra do *N. gonorrhoeae*, *H.influenza* và *Staphylococcus*.

Ceftriaxon có thể bị bất hoạt bởi các beta- lactamase tuyp IV, một số beta-lactamase được sinh ra do *Bacteroides*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus* và *Pseudomonas*. Ceftriaxon bền vững với beta- lactamase tương tự cefotaxim nhưng kém hơn cefoxitin.

Trong quá trình điều trị, một số chủng gồm *Enterobacter* và *P.aeruginosa* đã kháng ceftriaxon do các chủng này có các beta-lactamase cảm ứng được (thường là các cephalosporinase tuyp 1 qua trung gian thể nhiễm sắc).

Một số chủng *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon được phát hiện ngày càng tăng. Các chủng này thường kháng penicillin G cao hoặc ngay tức khắc, cũng như giảm nhạy cảm với cephalosporin thế hệ 3. *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon liên quan đến các biến đổi về enzym đích, PBP của vi khuẩn.

Staphylococcus kháng methicilin cũng kháng với các cephalosporin bao gồm ceftriaxon. Đa số các chủng *Clostridium difficile* đều kháng với ceftriaxon.

Staphylococcus kháng methicilin thường kháng ceftriaxon. *Streptococcus* nhóm D và *Enterococcus* bao gồm *E. faecalis* đều kháng với ceftriaxon.

Các chủng *S. pneumoniae* có MIC ≥ 2 μ g/ml thường được coi là kháng ceftriaxon; các chủng có MIC 0,5 – 1 μ g/ml phân lập ở người bị viêm màng não cũng coi là kháng ceftriaxon.

4. Dược động học:

Ceftriaxon không hấp thu qua đường tiêu hóa, do vậy được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sinh khả dụng sau khi tiêm bắp là 100%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được do tiêm bắp liều 0,5 g và 1 g ceftriaxon là khoảng 40 mg/lít và 80 mg/lít sau 2 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc đạt được khi tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút, liều 1 g ceftriaxon ở vào khoảng 123 – 150 mg/lít và liều 2 g ở khoảng 223 – 276 mg/lít. Nồng độ huyết thanh ở các thời điểm 1, 2, 6, 12 và 24 giờ sau khi bắt đầu tiêm truyền 1 g ceftriaxon trung bình lần lượt khoảng 110 mg/lít, 70 mg/lít, 40 mg/lít, 24 mg/lít và 7 mg/lít.

Ceftriaxon phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Thuốc đi qua nhau thai và phân bố vào dịch ối. Thuốc đi qua cả màng não viêm và không viêm, nói chung đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Khoảng 85 - 90% ceftriaxon gắn với protein huyết tương. Thuốc gắn chủ yếu với albumin. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em, ceftriaxon gắn với protein thấp hơn so với người lớn do nồng độ albumin huyết tương giảm ở nhóm tuổi này và sự gắn protein cũng giảm ở người suy gan, suy thận. Thể tích phân bố của ceftriaxon là 3 - 13 lít và độ thanh thải huyết thanh là 10 - 22 ml/phút, trong khi thanh thải thận bình thường là 5 - 12 ml/phút. Thời gian bán thải trong huyết tương của thuốc thay đổi giữa 6 và 9 giờ, có thể kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, không thay đổi đáng kể ở người suy thận trầm trọng, đặc biệt là khi có kèm theo suy gan. Thời gian bán thải là 5,4 – 10,9 giờ ở người có chức năng gan thận bình thường.

Thuốc bài tiết ra sữa với nồng độ thấp. Tốc độ đào thải có thể giảm ở người bệnh thận phân. Khoảng 40 - 65% liều thuốc tiêm vào được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận, phần còn lại qua mật rồi cuối cùng đến phân dưới dạng không biến đổi hoặc bị chuyển hóa bởi hệ vi sinh đường ruột thành những hợp chất không còn hoạt tính kháng sinh.

Trong trường hợp suy giảm chức năng gan, sự bài tiết qua thận tăng và ngược lại nếu chức năng thận bị giảm thì sự bài tiết qua mật tăng lên.

Ceftriaxon không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ + 1 ống dung môi; Hộp 10 lọ.

6. Chỉ định:

- Ceftrione® 1g được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm ở người lớn và trẻ em kể cả trẻ sơ sinh đủ tháng (kể từ ngày sinh): Viêm màng não do vi khuẩn;
- Viêm phổi cộng đồng mắc phải;
- Viêm phổi bệnh viện mắc phải;
- Viêm tai giữa cấp;
- Nhiễm trùng trong ổ bụng;

Nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (bao gồm viêm bể thận);
Nhiễm khuẩn xương và khớp;
Nhiễm khuẩn da và mô mềm;
Bệnh lậu;
Bệnh giang mai;
Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn.
Ceftrione® 1g có thể được sử dụng cho:
Để điều trị tình trạng cấp, trầm trọng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở người lớn;
Để điều trị bệnh Lyme phổ biến (giai đoạn sớm (pha II) và giai đoạn muộn (pha III)) ở người lớn và trẻ em kể cả trẻ sơ sinh từ 15 ngày tuổi;
Để điều trị dự phòng phẫu thuật;
Cho những bệnh nhân bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính, nghi ngờ do nhiễm khuẩn;
Để điều trị cho những bệnh nhân có vi khuẩn bất thường trong máu do có liên quan đến (hoặc nghi ngờ là có liên quan đến) các bệnh nhiễm khuẩn nêu trên;
Ceftrione® 1g nên được chỉ định kết hợp với các tác nhân kháng khuẩn khác khi phạm vi vi khuẩn gây bệnh không nằm trong phổ kháng khuẩn của nó.
Cần xem xét để hướng dẫn về việc sử dụng hợp lý các kháng sinh.

7. Liều lượng và cách dùng:

* **Cách dùng:**

Ceftriaxon có thể tiêm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Cần theo dõi triệu chứng của sốc phản vệ
Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 – 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trước ít nhất 30 phút. Liều tiêm tĩnh mạch lớn hơn 1g nên truyền tĩnh mạch. Khi liều tiêm bắp lớn hơn 1g phải tiêm ở nhiều vị trí.
Pha dung dịch tiêm:
Không được hòa tan Ceftriaxon với dung dịch chứa calcium (như dung dịch Ringer lactat, dung dịch Hartmann) do có thể tạo tủa. Không được truyền liên tục đồng thời với dung dịch chứa calcium (như dung dịch nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch), ngay cả khi dùng dây truyền riêng ở khác vị trí ở mọi lứa tuổi. Chống chỉ định dùng Ceftriaxon cho trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) khi đang truyền tĩnh mạch dung dịch chứa calcium (dung dịch nuôi dưỡng) liên tục. Ở người lớn và trẻ trên 28 ngày tuổi, Ceftriaxon và dung dịch chứa calcium có thể cho tuần tự nếu dây truyền được rửa sạch giữa các lần truyền bằng dung dịch tương thích

+ Tiêm bắp:

Hòa tan 1g Ceftriaxon trong 3,6 ml dung dịch thích hợp để có được nồng độ cuối 250mg/ml

Hoặc hòa tan 1g Ceftriaxon trong 2,1 ml dung dịch thích hợp để có được nồng độ cuối 350mg/ml

(dung dịch thích hợp: nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, nước kiềm khuẩn để tiêm chứa benzyl alcohol 0,9%, dung dịch lidocain 1% không có adrenalin)

+ Tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thành 2 giai đoạn. Giai đoạn 1: Hòa tan bột, giai đoạn 2: Pha thành dung dịch cuối cùng.

Giai đoạn 1: Hòa tan 1g Ceftriaxon trong 9,6 ml dung dịch thích hợp để có dung dịch ban đầu 100mg/ml

(dung dịch thích hợp: nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 10%, dung dịch natri clorid và glucose (natri clorid 0,45% và glucose 2,5%).

Giai đoạn 2: Sau khi hòa tan bột, pha loãng với một thể tích dung dịch thích hợp (ví dụ 50 – 100ml)

Không dùng dung dịch Ringer lactat hòa tan thuốc để tiêm truyền.

* **Liều dùng:**

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nặng, độ miễn cảm, vị trí và loại nhiễm khuẩn, độ tuổi và chức năng gan thận của bệnh nhân.

Các liều khuyến cáo trong bảng bên dưới là liều khuyến cáo chung trong những chỉ định này, đặc biệt là những trường hợp nặng, mức liều cuối cao hơn khoảng liều khuyến cáo nên được xem xét lại.

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi (≥ 50 kg)

Liều Ceftriaxon*	Tần suất điều trị**	Chỉ định
1-2 g	1 lần/ ngày	Viêm phổi cộng đồng mắc phải
		Tình trạng cấp, trầm trọng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

2 g	1 lần/ ngày	Nhiễm trùng trong ổ bụng
		Nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (bao gồm viêm bể thận)
		Viêm phổi bệnh viện mắc phải
		Nhiễm khuẩn da và mô mềm
2-4 g	1 lần/ ngày	Nhiễm khuẩn xương và khớp
		Cho những bệnh nhân bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính, nghi ngờ do nhiễm khuẩn
		Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn
		Viêm màng não do vi khuẩn

* Trong trường hợp có vi khuẩn bất thường trong máu, liều cuối cao hơn khoảng liều khuyến cáo nên được xem xét.

** Liều sử dụng 2 lần/ ngày (cách 12 giờ) nên được xem xét khi liều > 2 g mỗi ngày được chỉ định.

Chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (≥ 50kg) với yêu cầu liều lượng cụ thể:

Viêm tai giữa cấp

Có thể cho liều đơn tiêm bắp của 1-2 g Ceftrione® 1g. Dữ liệu giới hạn cho thấy những trường hợp bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc liệu pháp điều trị trước đó bị thất bại, Ceftrione® 1g có thể có hiệu quả khi cho tiêm bắp liều 1-2 g mỗi ngày trong 3 ngày.

Để điều trị dự phòng phẫu thuật:

Tiêm liều đơn 2 g trước khi phẫu thuật

Bệnh lậu: Tiêm bắp liều đơn 500 mg

Bệnh giang mai

Liều khuyến cáo chung là 500 mg – 1 g, 1 lần/ ngày, tăng đến 2 g 1 lần/ ngày cho giang mai thần kinh trong 10-14 ngày. Liều khuyến cáo trong bệnh giang mai, kể cả giang mai thần kinh, được dựa trên dữ liệu bị giới hạn. Các hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương nên được đưa vào xem xét.

Bệnh Lyme phổ biến (giai đoạn sớm (pha II) và giai đoạn muộn (pha III))
2 g, 1 lần/ ngày trong 14-21 ngày. Thời gian điều trị khuyến cáo thay đổi và các hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương nên được đưa vào xem xét.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh, trẻ em 15 ngày tuổi đến 12 tuổi (< 50 kg)

Đối với trẻ em có cân nặng từ 50 kg trở lên, thường sử dụng liều người lớn

Liều Ceftriaxon*	Tần suất điều trị**	Chỉ định
50-80 mg/kg	1 lần/ ngày	Nhiễm trùng trong ổ bụng
		Nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (bao gồm viêm bể thận)
		Viêm phổi cộng đồng mắc phải
		Viêm phổi bệnh viện mắc phải
50-100 mg/kg (tối đa 4 g)	1 lần/ ngày	Nhiễm khuẩn da và mô mềm
		Nhiễm khuẩn xương và khớp
		Cho những bệnh nhân bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính, nghi ngờ do nhiễm khuẩn
80-100 mg/kg (tối đa 4 g)	1 lần/ ngày	Viêm màng não do vi khuẩn
100 mg/kg (tối đa 4 g)	1 lần/ ngày	Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn

* Trong trường hợp có vi khuẩn bất thường trong máu, liều cuối cao hơn khoảng liều khuyến cáo nên được xem xét.

** Liều sử dụng 2 lần/ ngày (cách 12 giờ) nên được xem xét khi liều > 2 g mỗi ngày được chỉ định.

Chỉ định cho trẻ sơ sinh, trẻ em 15 ngày tuổi đến 12 tuổi (< 50 kg) với yêu cầu liều lượng cụ thể:

Viêm tai giữa cấp

Để khởi đầu điều trị viêm tai giữa cấp, có thể cho một liều đơn tiêm bắp 50 mg/kg của Ceftrione® 1g. Dữ liệu giới hạn cho thấy trong những trường hợp trẻ bị đau nặng hoặc liệu pháp ban đầu bị thất bại, Ceftrione® 1g có thể có hiệu quả khi cho tiêm bắp 50 mg/kg mỗi ngày, trong 3 ngày.

Để điều trị dự phòng phẫu thuật:

Tiêm liều đơn 50-80 mg/kg trước khi phẫu thuật

Bệnh giang mai:

Liều khuyến cáo chung là 75-100 mg/kg (tối đa 4g), 1 lần/ ngày, trong 10-14 ngày. Liều khuyến cáo trong bệnh giang mai, kể cả giang mai thần kinh, được dựa trên dữ liệu bị giới hạn. Các hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương nên được đưa vào xem xét.

Bệnh Lyme phổ biến (giai đoạn sớm (pha II) và giai đoạn muộn (pha III))
50-80 mg/kg, một lần/ ngày, trong 14-21 ngày. Thời gian điều trị khuyến cáo thay đổi và các hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương nên được đưa vào xem xét.

Trẻ sơ sinh 0-14 ngày

Ceftrione® 1g chống chỉ định ở những trẻ sinh non dưới 41 tuần tuổi (tuổi thai và tuổi khi sinh ra)

Liều Ceftriaxon*	Tần suất điều trị	Chỉ định
20-50 mg/kg	1 lần/ ngày	Nhiễm trùng trong ổ bụng
		Nhiễm khuẩn da và mô mềm
		Nhiễm khuẩn đường niệu biến chứng (bao gồm viêm bể thận)
		Viêm phổi cộng đồng mắc phải
		Viêm phổi bệnh viện mắc phải
		Nhiễm khuẩn xương và khớp
		Cho những bệnh nhân bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính, nghi ngờ do nhiễm khuẩn
50 mg/kg	1 lần/ ngày	Viêm màng não do vi khuẩn
		Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn

* Trong trường hợp có vi khuẩn bất thường trong máu, liều cuối cao hơn khoảng liều khuyến cáo nên được xem xét.

Không nên dùng quá liều tối đa hằng ngày là 50 mg/kg.

Chỉ định cho trẻ sơ sinh 0-14 ngày với yêu cầu liều lượng cụ thể:

Viêm tai giữa cấp

Đề khởi đầu trong điều trị viêm tai giữa cấp, có thể cho liều đơn tiêm bắp 50 mg/kg.

Để điều trị dự phòng phẫu thuật:

Tiêm liều đơn 20-50 mg/kg trước khi phẫu thuật

Bệnh giang mai:

Liều khuyến cáo chung là 50 mg/kg, 1 lần/ ngày, trong 10-14 ngày. Liều khuyến cáo trong bệnh giang mai, kể cả giang mai thần kinh, được dựa trên dữ liệu bị giới hạn. Các hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương nên được đưa vào xem xét.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị thay đổi theo tiến trình của bệnh. Cũng như các liệu pháp điều trị kháng sinh nói chung, cách dùng của ceftriaxon nên được dùng liên tục trong 48 – 72 giờ sau khi bệnh nhân hết sốt hoặc có bằng chứng cho thấy đã loại bỏ được vi khuẩn.

Người lớn tuổi

Ở những người lớn tuổi có chức năng gan thận bình thường thì không cần thay đổi liều so với liều khuyến cáo cho người lớn.

Bệnh nhân suy gan

Các dữ liệu hiện có cho thấy không cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ và trung bình với điều kiện chức năng thận không bị suy giảm.

Chưa có dữ liệu thử nghiệm trên những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, không cần giảm liều của ceftriaxon với điều kiện chức năng gan không bị suy giảm. Chỉ trong những trường hợp suy thận đầu giai đoạn cuối (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút) nên cho liều ceftriaxon không quá 2 g mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân đang chạy thận, không yêu cầu bổ sung thêm liều sau khi lọc máu vì ceftriaxon không bị loại bỏ bởi thẩm phân máu hay màng bụng. Nên giám sát chặt chẽ về lâm sàng để đánh giá an toàn và hiệu quả.

Bệnh nhân suy gan và thận nặng

Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng ở cả gan và thận, cần giám sát chặt chẽ về lâm sàng để đánh giá an toàn và hiệu quả.

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

Thời kỳ mang thai: Ceftriaxon qua hàng rào nhau thai. Kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai còn hạn chế. Số liệu nghiên cứu trên động vật chưa thấy bằng chứng độc tính bào thai, tác nhân gây dị tật bẩm

sinh, tác động bất lợi trên khả năng sinh sản nam nữ, sự phát triển của trẻ mới sinh hay sơ sinh và sau khi sinh. Tuy nhiên, ceftriaxon không nên dùng thuốc cho người mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú: Thuốc bài tiết qua sữa ở nồng độ thấp, cần thận trọng khi dùng thuốc cho người đang cho con bú.

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

Ceftriaxon có thể gây chóng mặt nên có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy.

10. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với cephalosporin, tiền sử có phản ứng phản vệ với penicillin. Những người quá mẫn với beta-lactam.

Với dạng thuốc tiêm bắp: Mẫn cảm với lidocain khi dùng lidocain làm dung môi tiêm bắp, không dùng cho trẻ dưới 30 tháng tuổi. Có dung dịch kim khuẩn chứa benzyl alcohol không được dùng cho trẻ sơ sinh. Liều cao (khoảng 100 – 400 mg/kg/ngày) benzyl alcohol có thể gây độc ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh bị tăng bilirubin huyết, đặc biệt ở trẻ đẻ non vì ceftriaxon giải phóng bilirubin từ albumin huyết thanh.

Trẻ đẻ non dưới 41 tuần tuổi (tuổi thai + tuổi khi sinh ra)

Dùng đồng thời các chế phẩm chứa calcium ở trẻ em: Do nguy cơ kết tủa ceftriaxon – calcium tại thận và phổi ở trẻ sơ sinh và có thể cả ở trẻ lớn. Đặc biệt chú ý ở trẻ sơ sinh từ 1 đến 28 ngày tuổi đang hoặc sẽ phải dùng dung dịch chứa calcium đường tĩnh mạch, kể cả khi truyền tĩnh mạch liên tục dịch dinh dưỡng có chứa calcium.

11. Thận trọng:

Không được dùng quá liều đã nêu.

Nếu dùng lidocain làm dung môi hòa tan thì chỉ nên dùng đường tiêm bắp.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftriaxon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Có nguy cơ dị ứng chéo ở những người bệnh dị ứng với penicillin. Trong những trường hợp suy thận, phải thận trọng xem xét liều dùng.

Với người bệnh bị suy giảm đáng kể cả chức năng thận và gan, liều ceftriaxon không nên vượt quá 2 g/ngày nếu không theo dõi được chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương.

An toàn và hiệu quả của ceftriaxon trên trẻ sơ sinh và trẻ em đã được nêu trong phần Liều lượng cách dùng. Thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* cho thấy ceftriaxon, cũng như các cephalosporin khác, có thể thay thế bilirubin từ albumin. Dữ liệu lâm sàng ở trẻ sơ sinh đã xác nhận điều này. Ceftriaxon không nên dùng ở trẻ sơ sinh (đặc biệt là trẻ sinh non) vì nguy cơ tăng bilirubin não.

Trường hợp tử vong do tủa ceftriaxon – calcium ở phổi và thận ở trẻ sơ sinh dưới một tháng tuổi (trẻ sinh non và sinh đủ tháng) đã được ghi nhận. Ít nhất một trong số những trẻ em này đã điều trị với ceftriaxon và calcium ở những thời điểm khác nhau và đường tiêm khác nhau. Trong các dữ liệu khoa học hiện có, không có báo cáo xác nhận có kết tủa nội mạch ở các bệnh nhân (không phải trẻ sơ sinh) được điều trị với ceftriaxon và dung dịch chứa calcium hay các sản phẩm chứa calcium khác. Thử nghiệm *in vitro* chứng minh rằng trẻ sơ sinh có nguy cơ có tủa ceftriaxon–calcium cao hơn các nhóm tuổi khác.

Ở các bệnh nhân ceftriaxon tuyệt đối không được phối trộn hay chỉ định đồng thời với bất kỳ dung dịch tiêm tĩnh mạch có chứa calcium nào, kể cả khi dùng dây truyền dịch khác nhau hay truyền ở vị trí khác nhau. Tuy nhiên, với những bệnh nhân lớn hơn 28 ngày tuổi, có thể dùng lần lượt tuần tự ceftriaxon và dung dịch chứa calcium nếu đường truyền ở những vị trí khác nhau được sử dụng hoặc nếu đường truyền được tráng rửa giữa dịch truyền với dung dịch muối sinh lý để tránh tủa tủa.

Ở những bệnh nhân đòi hỏi phải tiếp tục tiêm truyền dung dịch TPN chứa calcium, chuyên viên y tế có thể xem xét việc sử dụng các phương pháp điều trị thay thế không có nguy cơ tạo tủa tương tự. Nếu sử dụng ceftriaxon là cần thiết cho bệnh nhân đòi hỏi tiếp dung dịch dinh dưỡng, TPN và ceftriaxon có thể được chỉ định đồng thời, cho dù qua dây truyền dịch khác nhau ở những vị trí khác nhau. Ngoài ra, truyền dung dịch TPN có thể được ngừng lại trong thời gian ceftriaxon tiêm truyền, xem xét lại các đường dây truyền dịch giữa các dung dịch.

Sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, khi siêu âm túi mật có thấy các bóng mờ thường bị nhầm với sỏi mật. Các bóng mờ này là các tủa của ceftriaxon và calcium, chúng sẽ biến mất khi ngừng ceftriaxon. Hiếm khi có những phát hiện này kèm theo triệu chứng. Trong trường hợp có triệu chứng, khuyến khích điều trị không phẫu thuật. Việc tạm ngưng điều trị với

ceftriaxon nên theo hướng dẫn của bác sỹ. Những bóng mờ này có thể xuất hiện ở bệnh nhân ở bất kỳ lứa tuổi nào nhưng gặp nhiều ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ - những đối tượng thường dùng liều ceftriaxon lớn hơn so với liều theo trọng lượng cơ thể. Ở trẻ em, không được dùng liều lớn hơn 80 mg/kg thể trọng vì tăng nguy cơ kết tủa trong mật. Không có bằng chứng rõ ràng về sỏi mật hay viêm túi mật cấp tính ở trẻ em dùng ceftriaxon.

Cephalosporin có thể bám nên bề mặt màng tế bào hồng cầu và phản ứng với các kháng thể kháng trực tiếp với thuốc để sản sinh ra thử nghiệm Coombs dương tính, đôi khi xảy ra thiếu máu tán huyết nhẹ. Trong những tình huống này, có thể có đề kháng chéo với penicillin.

Thử nghiệm máu thông thường (đếm số lượng hemoglobin, hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và sàng lọc để kéo dài thời gian prothrombin) nên được thực hiện trong khi điều trị.

Cephalosporin có thể gây chảy máu do giảm prothrombin huyết và nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan và suy thận, bệnh nhân suy dinh dưỡng hoặc có nồng độ vitamin K thấp cũng như những bệnh nhân điều trị lâu dài với cephalosporin – những người có nguy cơ giảm prothrombin huyết cao.

Trong trường hợp viêm tụy, tắc mật do dùng ceftriaxon hiếm khi được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân có nguy cơ ứ mật và cận bùn mật như bệnh nhân bị bệnh nặng, bệnh nhân nuôi dưỡng tĩnh mạch toàn diện. Không thể loại trừ vai trò của ceftriaxon liên quan đến kết tủa mật.

Sự bội nhiễm với các sinh vật không nhạy cảm như (nấm men, nấm mốc) có thể xảy ra như những tác nhân kháng khuẩn khác. Một tác dụng phụ hiếm gặp là viêm ruột kết màng giả do nhiễm *Clostridium* trong quá trình điều trị với ceftriaxon.

Tiêu chảy, viêm đại tràng, viêm đại tràng kết màng giả liên quan đến kháng sinh đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng ceftriaxon. Nên ngừng sử dụng ceftriaxon và có biện pháp thích hợp nếu xảy ra tiêu chảy nặng và/hoặc có kèm máu trong quá trình điều trị.

Ceftriaxon nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh dạ dày-ruột, đặc biệt viêm ruột.

Mỗi gam ceftriaxon natri có chứa xấp xỉ 3,6 mmol natri. Vì vậy cần thận trọng cho bệnh nhân có chế độ kiêng muối.

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

Không dùng dung môi có chứa calcium như dung dịch Ringer hay Hartmann Probenecid không ảnh hưởng độ thanh thải của ceftriaxon.

Kháng sinh Aminoglycosid và thuốc lợi tiểu: Không có dữ liệu cho thấy sự suy giảm chức năng thận khi dùng liều cao ceftriaxon với các thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid). Không có bằng chứng cho thấy ceftriaxon làm tăng độc tính trên thận của aminoglycosid.

Alcohol: Không có tác dụng tương tự disulfiram được chứng minh khi dùng alcohol sau khi sử dụng ceftriaxon.

Kháng sinh: thử nghiệm *in vitro* cho thấy ceftriaxon có tính đối kháng khi phối hợp cloramphenicol.

Chống đông máu: Ceftriaxon có chứa chuỗi N-methylthiotriazin, nó có khả năng gây ra giảm prothrombin huyết làm tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân điều trị với thuốc chống đông.

Thuốc ngừa thai: Ceftriaxon có thể gây tác động xấu đến hiệu quả của thuốc hormon ngừa thai đường uống. Do đó, khuyến khích sử dụng các biện pháp ngừa thai khác trong quá trình điều trị.

Một số tài liệu cho thấy ceftriaxon không tương thích với ampicillin, vancomycin, fluconazol và các aminoglycosid.

Can thiệp test thử nghiệm:

Những bệnh nhân được điều trị bằng ceftriaxon, trong một số ít trường hợp, phản ứng Coomb có thể cho kết quả dương tính giả. Ceftriaxon, cũng như các kháng sinh khác, có thể gây ra kết quả dương tính giả khi xét nghiệm cho galactose huyết. Tương tự, phương pháp không enzym như phương pháp dựa trên sự suy giảm đồng (dung dịch Benedict, dung dịch Fehling hay Clinitest) để xét nghiệm glucose trong nước tiểu cũng có thể cho dương tính giả. Vì lý do này, các phương pháp enzym nên được sử dụng để xác định glucose nước tiểu trong suốt liệu trình điều trị với ceftriaxon.

13. Tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn thường nhẹ và ngắn hạn. Hiếm khi nặng và trong một số trường hợp gây tử vong, các phản ứng phụ đã được báo cáo ở những trẻ sinh non và đủ tháng (< 28 ngày tuổi) điều trị bằng cách tiêm ceftriaxon và calcium. Khám nghiệm tử thi nhận thấy có tủa muối ceftriaxon - calcium trong phổi và thận. Nguy cơ tạo tủa cao ở những trẻ sơ

sinh vì lượng máu thấp và thời gian bán thải của ceftriaxon dài hơn so với người lớn.

Tiêu hóa

Thường gặp ($\geq 1\%$ - < 10%): Tiêu chảy (đôi khi tiêu chảy là triệu chứng của viêm ruột kết màng giả), buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, viêm lưỡi.

Ít gặp ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): đau bụng.

Nhiễm khuẩn

Sự bội nhiễm với các sinh vật không nhạy cảm như (nấm men, nấm mốc) hoặc các đề kháng khác có thể tăng. Viêm ruột kết màng giả do *Clostridium difficile* là một tác dụng không mong muốn hiếm khi xảy ra

Mẩn cảm

Ít gặp ($\geq 0,1\%$ - < 1%): Phát ban, ngứa, phù nề, mày đay, run, phản ứng phản vệ (như co thắt phế quản) và viêm da dị ứng.

Hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): Sốt, run. Phản ứng kiểu phản vệ hiếm khi xảy ra.

Rất hiếm gặp (<0,01%) trường hợp cá biệt của phản ứng có hại da nặng (hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens Johnson và hội chứng Lyell/ hoại tử thượng bì nhiễm độc) đã được báo cáo.

Máu và rối loạn hệ bạch huyết

Thường gặp ($\geq 1\%$ - < 10%): thiếu máu, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và bạch cầu ưa eosin. **Rất hiếm gặp:** Rối loạn đông máu.

Không rõ tần suất:

Thiếu máu tán huyết qua miễn dịch trung gian.

Sự mất bạch cầu hạt (<500 / mm³) đã được báo cáo, chủ yếu là sau 10 ngày điều trị với tổng liều $\geq 20g$.

Đã có báo cáo về sự tán huyết gây tử vong có liên quan với ceftriaxon. Ceftriaxon hiếm khi liên quan tới sự kéo dài thời gian prothrombin, tuy nhiên, chảy máu do giảm prothrombin huyết phổ biến ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, bệnh nhân bị suy dinh dưỡng hoặc những người có nồng độ vitamin K thấp và bệnh nhân được điều trị bằng ceftriaxon trong thời gian dài.

Thần kinh trung ương

Hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): đau đầu, chóng mặt, choáng váng.

Dùng liều cao các cephalosporin, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, có thể dẫn đến co giật.

Tiết niệu

Hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): Gluco niệu, thiếu niệu, đái ra máu, tăng creatinin huyết thanh.

Rất hiếm gặp (<0,01%): Các trường hợp có tủa trong thận đã được báo cáo, chủ yếu ở trẻ em trên 3 tuổi và người đã được điều trị bằng liều cao trong ngày ($\geq 80mg$ / kg / ngày) hoặc tổng liều vượt quá 10g và có các yếu tố nguy cơ khác. Các nguy cơ hình thành kết tủa được tăng lên ở bệnh nhân bất động hoặc bị mất nước. Tình trạng này có thể có triệu chứng hoặc không có triệu chứng, có thể dẫn đến suy thận và vô niệu. Có thể đảo ngược sau khi ngưng ceftriaxon.

Hoại tử ống thận có thể hiếm khi xảy ra với ceftriaxon.

Hệ thống gan mật

Hiếm ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): Viêm gan và/hoặc vàng da ứ mật, tăng men gan. Sự gia tăng thoáng qua trong các thử nghiệm chức năng gan đã được ghi nhận trong vài trường hợp.

Siêu âm thường nhằm tìm ceftriaxon – calcium với sỏi mật. Bất thường thường được quan sát thấy ở người lớn sau khi dùng liều $\geq 2g$ / ngày. Một số báo cáo cho thấy hiện tượng trên được quan sát thấy ở trẻ em với tỷ lệ > 30%.

Ở liều $\geq 2g$ / ngày, các kết tủa mật đôi khi có thể gây ra triệu chứng. Nên được xem xét điều trị triệu chứng, không cần phẫu thuật. Có bằng chứng cho thấy tủa mật biến mất khi ngừng sử dụng ceftriaxon.

Nguy cơ kết tủa đường mật có thể tăng trong lộ trình điều trị hơn 14 ngày, suy thận, mất nước hoặc bệnh nhân đang ở chế độ nuôi dưỡng tĩnh mạch toàn diện.

Tụy

Rất hiếm gặp (<0,01%): Đã có báo cáo về viêm tụy dù tương quan với việc dùng ceftriaxon không được thiết lập.

Tác động tại chỗ

Hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%): đau nhức tại vị trí tiêm bắp xảy ra ngay sau khi tiêm nhưng thoáng qua. Tiêm bắp không dùng lidocain gây đau.

Viêm tĩnh mạch cục bộ hiếm khi xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhưng có thể được giảm thiểu bằng cách tiêm chậm ít nhất là 2-4 phút.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm chẩn đoán

Dùng ceftriaxon có thể gây dương tính giả với thử nghiệm Coombs, thử nghiệm galactose huyết, phương pháp không enzyme để xác định glucose niệu

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

14. Quá liều và cách xử trí:

Trong những trường hợp quá liều, buồn nôn, nôn, tiêu chảy có thể xảy ra. 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.

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

Cần theo dõi triệu chứng và biểu hiện của sốc phản vệ. Không nên pha lẫn ceftriaxon với các dung dịch thuốc kháng khuẩn khác. Dây truyền hoặc bơm tiêm phải được tráng rửa cẩn thận bằng dung dịch natri clorid 0,9% giữa các lần tiêm ceftriaxon và các thuốc khác như vancomycin để tránh tạo tủa. Ceftriaxon không được pha với các dung dịch chứa calcium và không được pha lẫn với các aminoglycosid, amsacrin, vancomycin, fluconazol, pentamidin, clindamycin phosphat hoặc labetalol.

16. Tương kỵ, tương hợp

Theo một số tài liệu, ceftriaxon không tương hợp với amsacrin, vancomycin, fluconazol, các aminoglycosid và labetalol. Dung dịch chứa ceftriaxon không nên phối hợp hoặc thêm các yếu tố khác ngoại trừ những dung dịch được đề cập để hoàn nguyên lọ bột ceftriaxon.

Đặc biệt, các dung môi chứa calcium (như dung dịch Ringer, dung dịch Hartman) thì không nên sử dụng để hoàn nguyên hoặc pha loãng dung dịch hoàn nguyên để tiêm vì có thể hình thành kết tủa. Ceftriaxon không được pha trộn hoặc sử dụng cùng lúc với các dung dịch chứa calcium khác (kể cả dung dịch tiêm truyền dinh dưỡng)

Hạn dùng:

+ *Lọ bột tiêm:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
+ *Ổng dung môi (nếu có):* 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi pha chế: Nên dùng dung dịch mới pha, trong điều kiện vô khuẩn. Độ bền của dung dịch thuốc phụ thuộc vào nồng độ thuốc, dung môi pha, và nhiệt độ bảo quản. Dung dịch pha để tiêm bắp bền vững trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng và 3 ngày nếu để trong tủ lạnh 4°C. Dung dịch tiêm tĩnh mạch bền trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng và 10 ngày trong tủ lạnh 4°C.

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

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

Công ty sản xuất
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam
ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

Ngày ký:	Ngày: 09/05/2018
Quy Cách SP:	Toa in 2 mặt
Chất liệu:	Giấy: Fort. Định lượng: 70
Kích thước:	20 cm x 29,5 cm, Cỡ chữ: ≥ 7
Thông số màu:	Chữ đen

BAN GIÁM ĐỐC

PHÒNG MARKETING

Nơi nhận:

- QA (4 bản)
- MKT (lưu)