



Rocephin®



Ceftriaxon

Kháng sinh họ cephalosporin phổ rộng.

1. MÔ TẢ

1.1. Nhóm dược lý/ điều trị

Rocephin là một kháng sinh họ cephalosporin tác dụng kéo dài, phổ rộng dùng theo đường tiêm truyền.

1.2. Dạng trình bày

Bột pha dung dịch tiêm.
Bột pha dung dịch truyền.

1.3. Đường dùng

- Tiêm bắp
- Tiêm tĩnh mạch
- Truyền tĩnh mạch

1.4. Tính vô trùng/ bức xạ

Không áp dụng đối với thuốc này.

1.5. Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất: ceftriaxon dưới dạng muối dinatri.
 Mỗi lọ chứa hoạt chất khô tương đương 0,25g, 0,5g, 1g hoặc 2g ceftriaxon.
Dung dịch pha thuốc tiêm: ống chứa nước vô trùng để pha thuốc tiêm tĩnh mạch và ống chứa dung dịch 1% lidocain hydrochloride để pha thuốc tiêm bắp.
 1ml dung môi để pha thuốc tiêm bắp chứa 10,66mg lidocain hydrochloride monohydrate tương đương với 10,0mg lidocain hydrochloride khan.
 Rocephin chứa khoảng 83mg (3,6mEq) muối trong mỗi gram ceftriaxon.

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1. 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;

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 canxi

Chống chỉ định dùng Rocephin ở trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) nếu 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 tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 2.2 Liều lượng và cách sử dụng và 2.4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). 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 Rocephin và dung dịch có chứa canxi. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng Rocephin 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 Rocephin và những dung dịch có chứa canxi 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 2.6.2. Sau khi lưu hành).

2.4. Cảnh báo và Thận trọng

2.4.1 Thận trọng chung

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 (xem phần 2.6.2 Sau khi thuốc được phép lưu hành). Khi có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra, cần dừng 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 kì 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 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 Rocephin. Đã có báo cáo về các 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 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 Rocephin, 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 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.

2.2. Liều lượng và Cách sử dụng

Liều chuẩn

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Liều thông thường là 1-2g Rocephin 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 Rocephin 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 Rocephin 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 Rocephin 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 Rocephin với các thuốc ampicillin, vancomycin and fluconazol dạng tiêm tĩnh mạch.

Cách sử dụng

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 hồ 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.

Tiêm bắp: Khi tiêm bắp, Rocephin 250mg hoặc 500mg được pha trong 2ml, và Rocephin 1g trong 3,5ml dung dịch chứa 1% lidocain hydrochloride và được tiêm vào trong cơ bắp lớn của cơ thể. Không nên tiêm quá 1g thuốc tại một vị trí.

Không bao giờ được tiêm tĩnh mạch dung dịch có lidocain (xem phần 2.3 Chống chỉ định).

Tiêm tĩnh mạch: Khi tiêm tĩnh mạch, Rocephin 250mg hoặc 500mg được pha trong 5ml, và Rocephin 1g trong 10ml nước vô trùng để tiêm. Nên tiêm tĩnh mạch trong 2-4 phút.

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch: Nên truyền trong ít nhất 30 phút. Để truyền tĩnh mạch, 2g Rocephin được pha trong 40ml một trong các dung dịch không có canxi 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%.

các loại kháng sinh như rifampin 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 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 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 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon với những dung dịch có chứa canxi, cho dù theo những đường truyền riêng biệt. (Xem mục 2.3 Chống chỉ định để biết các thông tin liên quan đến trẻ sơ sinh, 2.4.5 Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác khác, 2.6.2 Sau khi đưa thuốc ra thị trường).

Viêm tụy

Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị viêm tụy trong số những bệnh nhân được điều trị bằng Rocephin, 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 cặn mật liên quan sử dụng Rocephin.

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của Rocephin 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 Rocephin ở trẻ sơ sinh (đặc biệt là

nước cất pha tiêm truyền. Dung dịch Rocephine 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 canxi, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ Rocephin 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 Rocephin được hòa lẫn với dung dịch chứa canxi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Rocephin 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. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, Rocephin 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 (xem 2.4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng Tương tác khác).

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

2.2.1. 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 Rocephin 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 Rocephin mỗi ngày.

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

Rocephin chống chỉ định ở những trẻ sinh non có tuổi sau kinh chót là 41 tuần (tuổi thai + tuổi sau sinh) (xem phần 2.3 Chống chỉ định).

Chống chỉ định dùng Rocephin 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

bilirubin. (Xem phần 2.3. Chống chỉ định)

Theo dõi công thức máu

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

2.4.2. Lạm dụng và lệ thuộc thuốc

Không áp dụng đối với thuốc này.

2.4.3. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc

Trong quá trình điều trị với Rocephin, 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 2.6 Tác dụng). Bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

2.4.4. Các xét nghiệm

Ảnh hưởng trên các xét nghiệm chẩn đoán

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

2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Không thấy có hiện tượng suy chức năng thận sau khi dùng đồng thời liều cao Rocephin 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 Rocephin. 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 Rocephin không bị ảnh hưởng bởi probenecid. 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 canxi, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ Rocephin 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 Rocephin được hòa lẫn với dung dịch chứa canxi khi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Rocephin 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

tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo kết tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 2.3 Chống chỉ định).

Với trẻ sơ sinh, nhũ 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 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 nghiệm:

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

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 Rocephin tiêm bắp.

Dự phòng trong phẫu thuật

Tùy theo nguy cơ nhiễm trùng mà dùng một liều duy nhất 1-2g Rocephin, 30-90 phút trước phẫu thuật.

Trong phẫu thuật đại trực tràng, dùng Rocephin 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 2.2. Liều lượng và Cách sử dụng).

2.3. Chống chỉ định

Quá mẫn

Chống chỉ định dùng Rocephin 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 penicillin hay kháng sinh nhóm beta lactam cũng có thể có nguy cơ mẫn cảm với Rocephin (xem phần 2.4.1 Thận trọng chung – Mẫn cảm).

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 2.2 Liều lượng và cách sử dụng). 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

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

nếu nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba (Y). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, Rocephin 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 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 2.2 Liều lượng và cách sử dụng và 2.3 Chống chỉ định).

Sử dụng đồng thời ceftriaxon với thuốc đối kháng vitamin K có thể làm 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 2.6 Tác dụng phụ).

2.5. Sử dụng ở những đối tượng đặc biệt

2.5.1. 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.

2.5.2. Phụ nữ đang cho con bú

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

2.5.3. Dùng cho trẻ em

Xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn liều đặc biệt.

2.5.4. Dùng cho người già

Xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn liều đặc biệt.

2.5.5. Dùng cho trường hợp suy thận

Xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn liều đặc biệt.

2.5.6. Dùng cho trường hợp suy gan

Xem mục 2.2.1 Các hướng dẫn liều đặc biệt.

2.6. Tác dụng phụ

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

2.6.1. 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 tiêu 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.

Qui 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>Pseudo-membranous 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			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	Mây 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	

2.6.1.1. Các bất thường xét nghiệm

Không có

2.6.2. 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 Rocephin.

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/mm³) 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).

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.

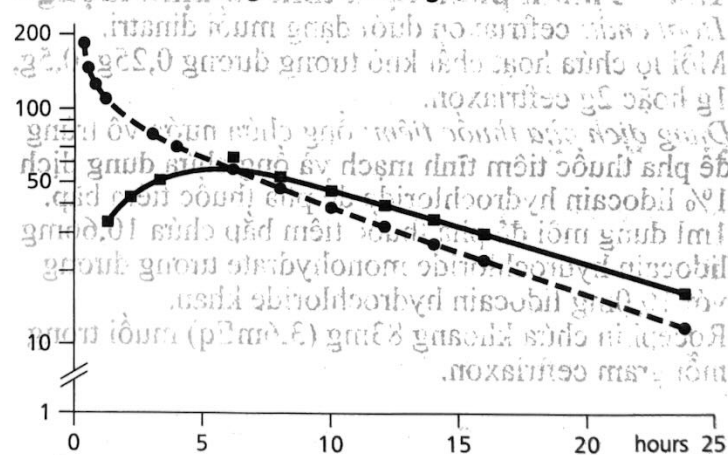
3.2.2. Phân bố

Thể tích phân bố ceftriaxon là 7-12 l. 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, 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, ceftriaxon phân bố nhanh chóng vào trong dịch kẽ, và ở độ 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 khả 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%).

Nồng độ sau tiêm 1 g ceftriaxon (mg/l)



- - - ● Nồng độ trong huyết thanh
- - - ■ Nồng độ trong dịch kẽ (mô hình bóng nước da)

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 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.

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 ceftriaxon 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 ceftriaxon và canxi. Nồng độ ceftriaxon lên tới 1 mM (vượt quá nồng độ đạt được trên in vivo khi truyền liều 2 gram ceftriaxon trong 30 phút) được dùng đồng thời với nồng độ canxi lên tới 12 mM (48 mg/dL). Nồng độ ceftriaxon trong huyết tương đã giảm xuống cùng nồng độ canxi 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 Rocephin và dung dịch có chứa canxi. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng Rocephin 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 Rocephin 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 2.4.1 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: ≥ 80 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 Rocephin.

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 chứng 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.

2.6.2.1. Bất thường về xét nghiệm

Không có dữ liệu

2.7 Quá liều

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.

3.2.3. 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.

3.2.4. 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.

3.2.5. 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, nữ nhi và trẻ em lớn hơn ở người lớn.

3.3. An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Khả năng gây ung thư

Không có dữ liệu

3.3.2 Khả năng gây đột biến

Không có dữ liệu

3.3.3 Giảm khả năng sinh sản

Không có dữ liệu

3.3.4 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 thụ thai và sau sinh.

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ ĐƯỢC LÝ

3.1. Các đặc tính dược lực học

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 penicillinase và cephalosporinase, của các vi khuẩn 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 2.1. 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), *Streptococci* 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 lwoffii, *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 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 aminopenicillins 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

Trên loài linh trưởng, không thấy có nhiễm độc bào thai hoặc gây quái thai.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1. Bảo quản

Không bảo quản trên 30°C, giữ lọ thuốc trong hộp. Dung dịch thuốc đã pha ra giữ được đặc tính lý hóa trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng (hoặc 24 giờ ở trong tủ lạnh từ 2-8°C).

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

4.2. Hướng dẫn đặc biệt

Không dùng thuốc sau ngày quá hạn (EXP) in trên hộp.

Hủy bỏ bơm kim tiêm/ vật sắc nhọn

Các điểm sau đây phải được tuân thủ nghiêm ngặt liên quan đến việc sử dụng và hủy bỏ bơm kim tiêm và các vật dụng y tế sắc nhọn khác:

- Không bao giờ tái sử dụng kim tiêm và bơm tiêm
- Bỏ tất cả kim tiêm và bơm tiêm đã sử dụng vào bình chứa y cụ sắc nhọn (vật dụng chống thủng)
- Giữ bình chứa này ngoài tầm tay của trẻ em.
- Tránh bỏ các vật dụng y cụ sắc nhọn đã sử dụng vào nơi chứa rác sinh hoạt.
- Vứt bỏ các vật dụng đã đầy theo quy định của y tế địa phương hoặc theo hướng dẫn của nhân viên y tế.

Hủy bỏ thuốc không sử dụng/ hết hạn

Hạn chế thải bỏ các dược phẩm vào môi trường. Không nên thải bỏ dược phẩm vào đường nước thải và tránh bỏ vào rác thải sinh hoạt. Hãy sử dụng "hệ thống thu gom" sẵn có tại địa phương nếu có thể.

4.3. Đóng gói

Hộp thuốc dùng cho tiêm bắp: 1, 5, 50 (chứa 1 lọ đựng thuốc khô tương đương 0,25g, 0,5g hoặc 1g ceftriaxon, và 1 ống 2ml hoặc 3,5ml dung dịch lidocain 1%)

Hộp thuốc dùng cho tiêm tĩnh mạch: 1, 5, 50 (chứa 1 lọ đựng thuốc khô tương đương 0,25g, 0,5g hoặc 1g ceftriaxon, và 1 ống 5ml hoặc 10ml nước vô trùng để tiêm)

Hộp thuốc dùng cho truyền tĩnh mạch: 1, 5, 50 (chứa 1 lọ đựng thuốc khô tương đương 2g ceftriaxon)

Thuốc: không để trong tầm tay của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần biết thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Lưu hành tháng 07 năm 2014

Sản xuất bởi
F.Hofmann-La Roche Ltd.,
Địa chỉ CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ
Điện thoại: 41 61 688 1111 Fax: 41 61 691 9391

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 cây 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 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

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 tính nhạy cảm thuốc đã được chuẩn hóa tốt, ví dụ như do tổ chức DIN, ICS, hoặc các tổ chức khác ban hành.

3.2. Các 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).

3.2.1. 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%.