

Register No. 99.4.3656/
NP 1540

09.05.2012 10:37:51
Grundschrift 7.25 Punkt

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Date:	Date:	Date:
Visa:	Visa:	Visa:
OK for Printing	Control File	OK for Printing
Date:	Date:	Date:
Visa:	Visa:	Visa:

10138733 FE
FILM 1 VON 5
Pantone Black
09.05.12

10138733 FE
FILM 2 VON 5
PMS 300
09.05.12

10138733 FE
FILM 3 VON 5
PMS 485
09.05.12

10138733 FE
FILM 4 VON 5
PMS 122
09.05.12

10138733 FE
FILM 5 VON 5
PMS 151
09.05.12

103/83/84

Rocephin®

Ceftriaxone

250 mg i.v.

1 vial with 250 mg active ingredient
+ 1 ampoule with 5 ml solvent



Rocephin 250 mg for i.v.

Injection

Medicine: keep out of reach of children

Inject slowly (2-4 minutes)

Dosage and administration: see package insert

Do not store above 30 °C, keep vial in the outer carton

The freshly reconstituted solution is recommended. Its efficacy is maintained for at least 6 hours at room temperature

1 vial = 250 mg ceftriaxone

298 mg in the form of the disodium salt · 3,5 H₂O

1 ampoule = 5 ml of water for injections

ยาฉีด

Thai Reg. No. 1C 629/29

HK Reg. No. HK-52844

Malaysia: MAL19871006A

Singapore: SIN 563P

Vietnam: VN-6148-08

Taiwan: 衛署藥輸字第 015066 號

New Zealand: COM

1 lọ bột để pha tiêm = 250mg ceftriaxon (298 mg ceftriaxon dinatri 3,5 H₂O)
Hộp chứa 1 lọ chứa 250mg hoạt chất chính và 1 ống chứa 5ml nước vô trùng để tiêm

Rocephin 250mg dùng để tiêm tĩnh mạch

Tiêm chậm (2-4phút)
Chỉ định, chống chỉ định, liều và cách dùng: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Không bảo quản thuốc ở trên 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp. Nên dùng dung dịch mới pha, hiệu quả của dung dịch này được duy trì trong ít nhất 6 giờ ở nhiệt độ phòng.

THUỐC CHỈ BAN THEO ĐƠN
ĐỀ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NSX, HD, số lô SX: xem phần MFD, EXP, batch no. in trên bao bì. Ngày sản xuất và ngày hết hạn là ngày 01 của tháng

Số đăng ký: Nhà nhập khẩu

Sản xuất tại Thụy sỹ bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd., nhà sản xuất Kaiseraugst Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst.



7 640128 017363

Made in Switzerland by F. Hoffmann-La Roche Ltd manufacturing site Kaiseraugst



1 vial with 250 mg active ingredient
+ 1 ampoule with 5 ml solvent

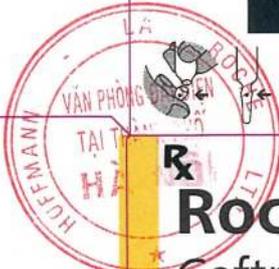
250 mg i.v.

Rocephin®
Ceftriaxone

10138733
FE 1111
1540

EXP (Batch No.)

Nguyễn Thị Minh Thảo



Rocephin®

Ceftriaxone

250 mg i.v.

1 vial with 250 mg active ingredient
+ 1 ampoule with 5 ml solvent



0138733

PREPRESS - INFORMATION

Format 80 x 30 mm
Register Nr. 10.031
NP 9586
24.06.2010 13:34:23
Grundschrift 7 Punkt

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof
Date:
Visa:

New Proof
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

Control File
Date:
Visa:

CUSTOMER

Corrections
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

10121124 FE
FILM 1 VON 4
Pantone Black
24.06.10

10121124 FE
FILM 2 VON 4
PMS 300
24.06.10

10121124 FE
FILM 3 VON 4
PMS 122
24.06.10

10121124 FE
FILM 4 VON 4
PMS 151
24.06.10

Rocephin[®]
Ceftriaxone
250 mg i.v./i.m.



For i.v. injection with 5 ml water
for injections
For i.m. injection with 2 ml
Lidocaine 1 %

Made in Switzerland by
F. Hoffmann-La Roche Ltd
manufacturing site Kaiseraugst



10121124 FE 1111

Nguyễn Thị Minh Thảo

(Handwritten signature)

PREPRESS - INFORMATION

Format 48 x 25 mm
Register Nr. 10.026
NP 9581
18.06.2010 09:22:34
Grundschrift 5 Punkt

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof Date: Visa:	New Proof Date: Visa:	Corrections Date: Visa:
OK for Printing Date: Visa:	Control File Date: Visa:	OK for Printing Date: Visa:

CUSTOMER

10121221 UN
FILM 1 VON 3
Pantone Black
18.06.10

10121221 UN
FILM 2 VON 3
PMS 300
18.06.10

10121221 UN
FILM 3 VON 3
PMS 122
18.06.10

Nguyễn Thị Minh Thái

Water for injections
5 ml
Solvent for / Solvente pour / Solvant pour / Solvens für
Rocephin 250 mg / 500 mg i.v.

EXP: (Batch No.)
10121221 UN 1111

TRƯỜNG ĐẠI DIỆN
HÀNG PHỐ
NỘI



Rx

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;
- 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 cần 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 lý tính, hai thuốc phải được dùng riêng rẽ theo liều khuyến cáo.

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 hổ phách, tùy thuộc vào nồng độ thuốc và độ dài thời gian bảo quản. Sự đổi màu của dung dịch không ảnh hưởng đến hiệu quả và sự dung nạp của thuốc.

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.

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 Rocephine được pha trong 40ml một trong các dung dịch không có can xi sau đây: NaCl 0,9%, NaCl 0,45% + dextrose 2,5%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextran 6% trong dextrose 5%, dịch truyền hydroxy ethyl starch 6-10%, nước cất pha tiêm truyền.

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

Không sử dụng dung dịch pha loãng có chứa calci, chẳng hạn như dung dịch Ringer hay dung dịch Hartmann, để pha các lọ 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 calci dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Rocephin không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, bao gồm cả dung dịch truyền liên tục có chứa calci như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, Rocephin và các dung dịch có chứa calci có thể được dùng kế tiếp nhau nếu các đường truyền được thông suốt với một chất lỏng tương thích (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 calci dùng đường uống hoặc tương tác giữa ceftriaxon tiêm bắp và các chế phẩm có chứa calci (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. Trong trường hợp có *suy cả chức năng gan lẫn chức năng thận*, nên theo dõi định kỳ nồng độ ceftriaxon trong huyết tương và cần điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Đối với những bệnh nhân *đang được thẩm phân*, không cần bổ sung liều sau khi thẩm phân. Tuy nhiên, nồng độ ceftriaxon trong huyết thanh nên được theo dõi để xác định xem có cần thiết phải điều chỉnh liều hay không, vì tốc độ thải trừ thuốc ở những bệnh nhân này có thể bị thay đổi.

Người già

Liều dùng cho người lớn không đòi hỏi chỉnh liều ở các bệnh nhân già.

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. Không cần phân biệt giữa trẻ sinh thiếu tháng và đủ tháng.

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 calci, kể cả các dung dịch truyền liên tục như nuôi ăn đường tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo kết tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 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.

Liều dùng tiêm tĩnh mạch 50mg/kg cân nặng trở lên nên được truyền nhỏ giọt trong ít nhất 30 phút.

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 (chùng 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

Chống chỉ định dùng Rocephin ở những bệnh nhân được ghi nhận có tiền sử quá mẫn cảm với kháng sinh nhóm cephalosporin. Những bệnh nhân có quá mẫn với penicillin, cũng có thể có phản ứng dị ứng với Rocephin.

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.

Chống chỉ định dùng Rocephin ở trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) nếu cần điều trị bằng dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, kể cả các dung dịch truyền liên tục như nuôi ăn đường tĩnh mạch bởi nguy cơ tạo tủa ceftriaxon-calci (xem phần 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 calci. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng Rocephin và dung dịch có chứa calci cùng đường truyền tĩnh mạch và ở một số trường hợp, đã quan sát thấy kết tủa ở đường truyền tĩnh mạch. Có ít nhất một trường hợp trẻ sơ sinh tử vong được báo cáo, trong đó Rocephin và những dung dịch có chứa calci đã được dùng theo những đường truyền và vào những thời điểm khác nhau; không quan sát thấy chất kết tinh ở trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi. Không xảy ra các trường hợp tương tự ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh (xem phần 2.6.2. Sau khi lưu hành).

2.4. Cảnh báo và Thận trọng

2.4.1 Thận trọng chung

Giống như với các cephalosporin khác, đã có báo cáo về các phản ứng phản vệ dẫn đến tử vong cho dù chưa từng thấy bệnh nhân có biểu hiện dị ứng.

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 (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 loại kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường ở ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*. *C. difficile* sản xuất độc tố A và B gây nên sự phát triển của CDAD. Sự sản xuất quá mức các chủng độc 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.

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.

Bóng lưng, bị nhầm là sỏi mật, đã được phát hiện qua siêu âm túi mật, thường sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo chuẩn. Tuy nhiên, những bóng lưng này là do sự lắng đọng canxi ceftriaxon và chúng sẽ biến mất sau khi hoàn tất điều trị hoặc ngừng dùng Rocephin. Hiếm khi thấy chúng có đi kèm theo các triệu chứng lâm sàng. Đối với những trường hợp có triệu chứng, nên điều trị bảo tồn không phẫu thuật.

Ngừng điều trị Rocephin ở những bệnh nhân có triệu chứng nên dựa trên sự cân nhắc của bác sĩ.

Với dữ liệu khoa học hiện tại, không có ghi nhận nào trên bệnh nhân về việc tạo vôi trong mạch, trừ khi ở trẻ sơ sinh điều trị ceftriaxon và các dung dịch chứa calci hoặc bất kỳ sản phẩm nào chứa calci. Mặc dù vậy, với bất kỳ bệnh nhân nào cũng không được pha trộn hoặc dùng đồng thời ceftriaxon với những dung dịch có chứa calci, 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).

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 căn mật liên quan sử dụng Rocephin.

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 sơ sinh non tháng) do nguy cơ mắc bệnh não do *bilirubin*. (Xem phần 2.3. Chống chỉ định)

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

Các tài liệu không cho thấy tác dụng phụ nào trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc.

2.4.4. Các xét nghiệm

Không có.

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). Không có bằng chứng là Rocephin làm tăng độc tính trên thân của các thuốc nhóm aminoglycosides. 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 calci, 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 calci khi dùng cùng đường truyền tĩnh mạch. Rocephin không được dùng đồng thời với các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa calci, bao gồm cả dung dịch truyền liên tục có chứa calci như nuôi ăn đường tĩnh mạch qua chạc ba (Y). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh, Rocephin và các dung dịch có chứa calci có thể được dùng kế tiếp nhau nếu các đường truyền được thông suốt với một chất lỏng tương thích. Trong các nghiên cứu in vitro sử dụng huyết thanh người lớn và tế bào cuống rốn của trẻ sơ sinh cho thấy rằng trẻ sơ sinh có nguy cơ gia tăng kết tủa ceftriaxon-calcium (xem phần 2.2 Liều lượng và cách sử dụng và 2.3 Chống chỉ định).

Dựa trên các báo cáo trong y văn, ceftriaxon không tương hợp với amsacrin, vancomycin, fluconazole và aminoglycosides.

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

Không có

2.6.1.1. Các bất thường xét nghiệm

Không có

2.6.2. Sau khi thuốc được phép lưu hành

Trong khi dùng Rocephin, đã gặp những tác dụng phụ sau đây, chúng thường tự hết hoặc sau khi ngừng dùng thuốc:

Các tác dụng phụ toàn thân

Trên hệ tiêu hóa (khoảng 2% trường hợp): phân lỏng hoặc tiêu chảy, buồn nôn, nôn, viêm miệng và viêm lưỡi.

Những thay đổi về huyết học (khoảng 2%): tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu. Một số trường hợp đơn lẻ bị mất bạch cầu hạt ($<500/mm^3$) 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 (khoảng 1%): phát ban, viêm da dị ứng, ngứa, mề đay, phù. Đã gặp 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.)

Các tác dụng phụ hiếm gặp khác

Đau đầu và chóng mặt, các triệu chứng của hiện tượng kết tủa muối ceftriaxon calci trong túi mật, tăng men gan, thiếu niệu, tăng creatinin huyết thanh, nhiễm nấm ở đường sinh dục, sốt, rét run, các phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Tương tác với calci

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

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 calci. Ở một vài trường hợp trong số này, đã sử dụng Rocephin và dung dịch có chứa calci cùng đường truyền tĩnh mạch và ở một số trường hợp, đã quan sát thấy kết tủa ở đường truyền tĩnh mạch. Có ít nhất một trường hợp trẻ sơ sinh tử vong được báo cáo, trong đó Rocephin và những dung dịch có chứa calci đã được dùng theo những đường truyền riêng biệt và vào các thời điểm khác nhau; không quan sát thấy chất kết tinh ở trẻ sơ sinh khi khám nghiệm tử thi. Không xảy ra các trường hợp tương tự ở những bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung).

Viêm đại tràng giả mạc và rối loạn đông máu là những tác dụng phụ rất hiếm gặp đã được báo cáo.

Rất hiếm trường hợp có sỏi thận đã được báo cáo, chủ yếu ở trẻ em trên 3 tuổi và đã được điều trị hoặc với liều cao hàng ngày (vd: $\geq 80mg/kg/ngày$) hoặc tổng liều điều trị vượt quá 10g và có những yếu tố nguy cơ khác (như uống ít nước, nằm liệt giường...). Hiện tượng này có thể có triệu chứng hoặc không, có thể dẫn tới suy thận, và sẽ được hồi phục sau khi ngừng dùng 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 chúng bằng cách tiêm thuốc chậm (2 đến 4 phút).

Tiêm bắp mà không dùng dung dịch lidocain sẽ gây đau.

2.6.2.1. Bất thường về xét nghiệm

Ảnh hưởng trên các xét nghiệm chẩn đoán

Trên các bệnh nhân được điều trị Rocephin, thử nghiệm Coombs hiếm khi có thể trở nên dương tính giả. Rocephin, cũng giống như các thuốc kháng sinh khác, có thể gây dương tính giả trên xét nghiệm galactose máu.

Cũng như vậy, thử nghiệm xác định glucose niệu bằng các phương pháp không enzym có thể đem lại kết quả dương tính giả. Chính vì vậy, nên xác định đường glucose trong nước tiểu bằng phương pháp enzym trong thời gian điều trị bằng Rocephin.

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. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC 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 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 amino-penicillins và ureido-penicillins, các cephalosporin và aminoglycoside thế hệ cũ, lại nhạy cảm với ceftriaxon. *Treponema pallidum* nhạy cảm trên in vitro và trên thí nghiệm ở súc vật. Những thăm dò lâm sàng cho thấy bệnh giang mai giai đoạn một và hai đáp ứng tốt với trị liệu ceftriaxon.

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

Các vi khuẩn kỵ khí

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

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

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

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

Test	Nhạy cảm	Tương đối nhạy cảm	Kháng
<u>Test pha loãng</u> nồng độ ức chế tính bằng mg/l	= 8	16 - 32	= 64
<u>Test khuếch tán</u> (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.

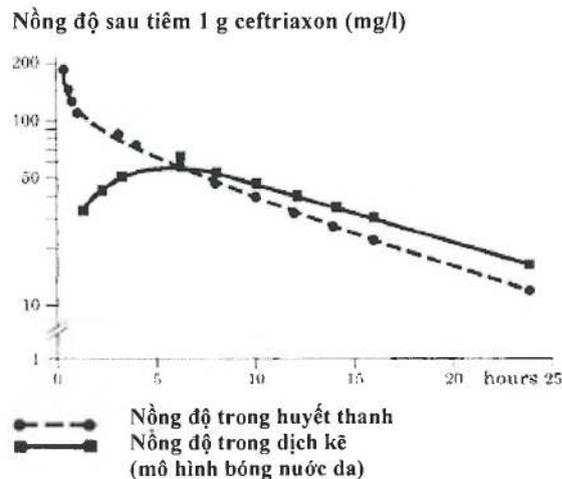
3.2.1. Hấp thu

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%.

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 đó nồng độ có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn nhạy cảm được duy trì trong 24 giờ (xem hình).



Gắn với protein

Ceftriaxon được gắn khả hồi với albumin, quá trình gắn này giảm đi khi có tăng nồng độ, ví dụ mức độ gắn từ 95% với nồng độ thuốc trong huyết tương là <100 mg/l giảm xuống 85% ở nồng độ 300 mg/l. Do lượng albumin thấp hơn, tỷ lệ ceftriaxon tự do trong dịch kẽ cao hơn so với trong huyết tương.

Xâm nhập vào trong các mô đặc biệt

Ceftriaxon đi qua màng não bị viêm của trẻ sơ sinh và trẻ em. Nồng độ ceftriaxon đạt > 1,4mg/l trong dịch não tủy 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch Rocephin với liều 50-100mg/kg (liều dùng tương ứng cho sơ sinh và trẻ nhỏ). Nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được 4 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và đạt được giá trị trung bình là 18 mg/l. Nồng độ trung bình trong dịch não tủy ở bệnh nhân bị viêm màng não nhiễm khuẩn là 17% và ở bệnh nhân bị viêm màng não vô khuẩn là 4% so với nồng độ trong huyết tương.

Ở người lớn bị viêm màng não, trong vòng 2–24 giờ sau khi dùng liều 50mg/kg, nồng độ thuốc trong dịch não tủy cao hơn vài lần so với nồng độ ức chế tối thiểu cần có đối với đa số các vi khuẩn gây viêm màng não thường gặp nhất.

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

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

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. Nếu chỉ có chức năng thận bị suy, việc đào thải ceftriaxon qua đường mật tăng lên; nếu chỉ có chức năng gan bị suy, sự đào thải thuốc qua thận tăng lên.

Bệnh nhân bị suy gan

Xem mục “Bệnh nhân bị suy thận” ở trên.

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

Ở trẻ sơ sinh, lượng thuốc tìm thấy trong nước tiểu là vào khoảng 70% liều dùng.

Với trẻ nhỏ dưới 8 ngày tuổi, thời gian bán thải trung bình thường gấp 2–3 lần so với nhóm người trưởng thành trẻ tuổi.

3.3. An toàn tiền lâm sàng

3.3.1. Tính sinh quái thai

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

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 đựng 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 10 năm 2010

Sản xuất bởi

F.Hofmann-La Roche Ltd.,

Địa chỉ CH-4303 Kaiseraugst, Thụy sỹ

Điện thoại: 41 61 688 1111 Fax: 41 61 691 9391



The image shows three handwritten signatures in blue ink. In the center is a red circular official stamp with the text 'CỤC QUẢN LÝ DƯỢC' (Drug Administration) and 'HỘI Y TẾ' (Medical Association) around the perimeter. The stamp is partially obscured by the signatures.

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh