

信得瑞 注射劑

Sintrix for Injection (Ceftriaxone)

- 一、Ceftriaxone Sodium 因為與鈣不具相容性，若與鈣或含鈣溶液或含鈣產品併用，會產生 Calcium-ceftriaxone 沉澱，特別容易沉澱在肺臟及腎臟引起嚴重不良反應，甚至危及生命，國外曾有新生兒發生該類致死案例，惟此風險不限於新生兒，而存在各種年齡層之病患。高膽紅素血症之新生兒 (Hyperbilirubinemia neonates) 或早產兒不得使用 Ceftriaxone sodium 藥品。Ceftriaxone sodium 注射劑不僅不可與含鈣之溶液混合或併用之外，即使是使用不同輸注管也不行，倘因治療上之需要，也必須在注射 Ceftriaxone Sodium 48 小時之後才能再給予病患含鈣之溶液或其產品。
- 二、(1) 未滿 28 (≤ 28) 天的新生兒正以靜脈注射方式接受含鈣藥品及營養品，則這些新生兒不應再授予 Ceftriaxone 成分之注射劑；(2) 大於 28 (>28) 天以上的病人，可以相繼使用含 Ceftriaxone 與含鈣藥品，但是輸注管必須完全以可相容的溶液沖洗；(3) Ceftriaxone 與含鈣藥品不應以 Y 型管同時授予病人；(4) 因為 Ceftriaxone-calcium 沉澱發生於大於 28 (>28) 天以上的病人之風險很小，因此這些病人可以同時使用 Ceftriaxone 與含鈣產品，但必須遵循前述指示使用。另外不可以將 Ceftriaxone 與含鈣產品，包括 Ringer's 或 Hartmann's 溶液或非口服方式之含鈣營養品等混合使用。根據國外研究結果發現，如果遵循前述注意事項使用 Ceftriaxone 與含鈣溶液或其產品，發生 Ceftriaxone-calcium 沉澱的風險很低。(5) 目前並沒有資料顯示靜脈輸注 Ceftriaxone 與口服含鈣產品或肌肉注射 Ceftriaxone 與靜脈注射或口服含鈣產品之間不會發生沉澱。

作用時間長，且廣效的注射用 Cephalosporin 製劑。

【成分】

Each vial contains:

Ceftriaxone (as Disodium)	2.0 g (potency)
.....	1.0 g (potency)
.....	0.5 g (potency)
.....	0.25 g (potency)

每克 Ceftriaxone 約含 83mg (3.6mEq) 的鈉。

【性質和效用】

Ceftriaxone 的殺菌作用主要是抑制細菌細胞壁的合成。在生物體外，Ceftriaxone 對 Gram(-) 和 Gram(+) 的微生物有很廣的抗菌範圍。Ceftriaxone 對大部分的 β -lactamase，不論是 Penicillinases 或 Cephalosporinases，均具有高度的穩定性。在生物體外和臨床上的感染，Ceftriaxone 對下列微生物通常都有作用 (見適應症和用法·用量)：

革蘭氏陽性需氧菌：

Staphylococcus aureus (methicillin-sensitive)、*Staphylococcus coagulase-negative*、*Streptococcus pyogenes* (β -hemolytic, group A)、*Streptococcus agalactiae* (β -hemolytic, group B)、 β -hemolytic *Streptococci* (non-group A or B)、*Streptococcus viridans*、*Streptococcus pneumoniae*。

註：Methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. 對 Cephalosporins 包括 Ceftriaxone 具抗藥性。

一般而言，*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium* 和 *Listeria monocytogenes* 常具抗藥性。

革蘭氏陰性需氧菌：

Acinetobacter lwoffii、*Acinetobacter anitratus* (mostly *A. baumannii*)、*Aeromonas hydrophila*、*Alcaligenes faecalis*、*Alcaligenes odorans*、*Alcaligenes-like bacteria*、*Borrelia burgdorferi*、*Capnocytophaga* spp.、*Citrobacter diversus* (including *C. amalonaticus*)、*Citrobacter freundii*、*Escherichia coli*、*Enterobacter aerogenes**、*Enterobacter cloacae**、*Enterobacter* spp. (other)*、*Haemophilus ducreyi*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Hafnia alvei*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae***、*Moraxella catarrhalis* (former *Branhamella catarrhalis*)、*Moraxella osloensis*、*Moraxella* spp. (other)、*Morganella morganii*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Pasteurella multocida*、*Plesiomonas shigelloides*、*Proteus mirabilis*、*Proteus penneri**、*Proteus vulgaris*、*Pseudomonas fluorescens**、*Pseudomonas* spp. (other)*、*Providentia rettgeri**、*Providentia* spp. (other)、*Salmonella typhi*、*Salmonella* spp. (non-typhoid)、*Serratia marcescens**、*Serratia* spp. (other)、*Shigella* spp.、*Vibrio* spp.、*Yersinia enterocolitica*、*Yersinia* spp. (other)。

* 這些菌種中一些分離菌株對 Ceftriaxone 有抗藥性，主要是由於染色體中含有產生 β -lactamase 的基因密碼。

** 這些菌種中一些分離菌株有抗藥性，這是由於有廣效型的質體導引性 β -lactamase 產生的緣故。註：很多上述微生物菌株對其他抗生素，如 Amino-penicillins 和 Ureido-penicillins，傳統的 Cephalosporins 和 Aminoglycosides 有多重抗藥性，但對 Ceftriaxone 則具感受性。

Treponema pallidum 在生物體外和動物實驗具有感受性。臨床研究指出，Ceftriaxone 療法對第一級和第二級梅毒有很好的反應。臨床上有一些例外的 *P. aeruginosa* 分離菌株對 Ceftriaxone 有抗藥性。

厭氧菌：

Bacteroides spp. (bile-sensitive)*、*Clostridium* spp. (excluding *C. difficile*)、*Fusobacterium nucleatum*、*Fusobacterium* spp. (other)、*Gaffkia anaerobica* (formerly *peptococcus*)、*Peptostreptococcus* spp.

* 這些菌種中一些分離菌株對 Ceftriaxone 有抗藥性，主要是由於 β -lactamase 的產生。

註：許多 β -lactamase-producing *Bacteroides* spp. 的菌種 (特別是 *B. fragilis*) 具抗藥性。*Clostridium difficile* 具抗藥性。Ceftriaxone 的感受性可以用培養血擴散試驗或使用感受性試驗標準化技術的洋菜膠或肉湯稀釋法來測定，如 NCCLS (National Committees for Clinical Laboratory Standards) 所建議的。NCCLS 對 Ceftriaxone 的要點說明如下：

	具感受性	具中度感受性	具抗藥性
稀釋試驗 抑制濃度 (mg/L)	≤ 8	16~32	≥ 64
擴散試驗 (含 30 μ g Ceftriaxone 薄片) 抑制環直徑 (mm)	≥ 21	20~14	≤ 13

由於在生物體外試驗顯示 Ceftriaxone 對具 Cephalosporin 抗藥性的某些菌株有效，微生物應以含 Ceftriaxone 的貼片來測試。

如果 NCCLS 建議法無法每日使用時，另外可選具有標準化的感受性說明指導方針，如 DIN、ICS 所建議的和其他可替代的來使用。

【適應症】

葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。

【用法·用量】

標準劑量

成人和 12 歲以上的孩童：一般劑量為 Ceftriaxone 1~2 g，每天一次 (每 24 小時)。在嚴重的感染或致病菌對 Ceftriaxone 的感受性僅是中等時，其劑量可能增加到 4g，一天給藥一次。

新生兒、嬰兒和至 12 歲的小孩：下列為每天給藥 1 次的建議劑量表：

· 新生兒 (至 14 天)

每日給藥 20~50mg/kg 體重。每日劑量不要超過 50mg/kg，沒有必要去區分早產兒和足月嬰兒。

· 嬰兒和小孩 (15 天至 12 歲)

每日一次 20~80mg/kg。小孩體重大於 50kg 就必需使用成人的一般劑量。

靜脈注射給藥劑量大於 50mg/kg 時，必需以輸注法給藥，而且給藥時間至少需超過 30 分鐘。

· 年老病人

服用成人建議劑量，毋需再調整劑量。

治療期間

療程會因疾病的進程而改變，以抗生素療法的一般原則而言，在病人退熱或經證實已根絕細菌後，Ceftriaxone 仍需繼續投藥至少 48~72 小時。

合併療法

由實驗得知 Ceftriaxone 和 Aminoglycosides 配合使用時，對 Gram(-) 細菌有協同殺菌作用，雖然這種合併療法的協同作用不一定會發生，但對一些微生物如 *Pseudomonas aeruginosa* 所導致嚴重而有生命危險的感染時，仍必需考慮使用此種合併療法。因兩藥物在物理性上的不相容，投藥時須依建議劑量分開使用。

特殊劑量用法

· 腦膜炎

嬰兒和小孩的細菌性腦膜炎，剛開始治療時，日劑量為 100mg/kg (最大可至 4g)，只要致病菌被鑑定出來，且感受性也被確認後，劑量可減低至前述的劑量。在下列的治療期間可獲得很好的治療結果：

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

· Lyme borreliosis

小孩和成人的劑量為 50 mg/kg，最多可至 2g，每日一次，共 14 天。

· 淋病 (Gonorrhea) (Penicillinase-producing 和 Nonpenicillinase-producing 菌株)

肌肉注射單一劑量 250 mg。

· 手術周圍組織的預防感染

依據感染的危險性，在開刀前 30~90 分鐘投與單一劑量 Ceftriaxone 1~2g。在直腸外科手術，投與 Ceftriaxone，併用或不併用 5-Nitro-imidazole 如 Ornidazole (分開投與，見使用方法)，證實可有效的預防感染。

· 腎和肝功能不全

病人肝功能正常而腎功能不全時，不需要減低 Ceftriaxone 劑量。只有在腎衰竭末期前 (Preterminal renal failure) (Creatinine clearance 小於 10mL/minute) 的情況下，每日劑量不可超過 2g。病人腎功能正常而肝臟功能有損害時也毋需調低劑量。病人有嚴重的肝和腎功能不全時，須每隔固定時間測量 Ceftriaxone 的血漿濃度，如果需要時應調整劑量。

血液透析的患者一般不需給與額外的劑量。然而因為這些患者的排除速率會被改變，一般須偵測 Ceftriaxone 血漿濃度以決定是否需要調整劑量。

使用方法

通常溶液在調配完成後，應立即使用。

· 肌肉注射

肌肉注射時，Ceftriaxone 250mg 或 500mg 溶於 2mL，而 Ceftriaxone 1g 則溶於 3.5mL 的 1% Lidocaine hydrochloride 溶液，注射於身體較大的肌肉，且每邊注射的建議劑量不可超過 1g。

Lidocaine 溶液絕對不能作靜脈注射。

· 靜脈注射

靜脈注射時，Ceftriaxone 250mg 或 500mg 溶於 5mL，或 Ceftriaxone 1g 溶於 10mL 的滅菌注射用水。靜脈注射的時間要超過 2~4 分鐘。

· 靜脈輸注

輸注時間至少須 30 分鐘以上，靜脈輸注時，Ceftriaxone 2g 溶於 40mL 之下列不含鈣的輸注液：Sodium chloride 0.9%、Sodium chloride 0.45% + Dextrose 2.5%、Dextrose 5%、Dextrose 10%、Dextran 6%

in Dextrose 5% & Hydroxy ethyl starch 6~10% 注射液用。由於不相容的可能性，Ceftriaxone 溶液請勿和其他抗生藥物的溶液或上述以外的其他溶液混合使用。

【禁忌】

對 Cephalosporins 抗生素過敏的病人不能使用 Ceftriaxone。對 Penicillin 過敏的病人，必須牢記使用本品時會產生交叉過敏反應 (Allergic cross-reaction) 的可能性。

【注意事項】

和其他 Cephalosporins 一樣，即使有完整的病歷，但仍不能排除發生過敏性休克的可能。幾乎所有的抗菌劑包括 Ceftriaxone 均報導過偽膜性結腸炎發生的例子，因此，病人服用抗菌劑後，若有腹瀉，需注意此診斷。

和其他的抗菌劑一樣，對感受性差的微生物 (Non-susceptible microorganisms) 也可能發生 Superinfection。通常給與超過標準建議劑量的劑量後在作膽道超音波時會看到陰影，而這陰影曾經被誤以為是膽結石。然而事實上，這陰影是 Ceftriaxone 的鈣鹽沈澱物，通常在完成或停止 Ceftriaxone 的治療後，即可消失。臨床上這些現象幾乎不可能會發生臨床症狀。對有發生臨床症狀的案例而言，建議採取較保守的非外科手術處理。同時若須藉由停止 Ceftriaxone 的療程而來改善臨床症狀的案例，則須經由醫師作慎重的判斷。

有極少數使用 Ceftriaxone 治療的病人有發生胰臟炎的案例，其病因學可能是因為膽道阻塞而引起的。臨床上大部分病人都有造成膽道鬱滯和膽道淤泥的危險因子，例如進行大規模的治療、嚴重疾病和進行全身靜脈營養輸注。Ceftriaxone 是引起膽道沈澱物的起因或輔助因子的角色不能被排除在外。

Ceftriaxone 使用在新生兒、嬰兒和小孩的安全性和有效性已建立完成，在劑量和用法的章節有詳細介紹。研究顯示 Ceftriaxone 和其他一些 Cephalosporins 相同，可從血清 Albumin 中將取代 Bilirubin 取代出來。

因此，高膽紅素血症的新生兒在使用 Ceftriaxone 治療時要特別注意。因為有發展成 Bilirubin encephalopathy 的危險性，因此 Ceftriaxone 不應該用於新生兒 (尤其是早產兒) 身上。

長期治療時，須定期檢查血液 (Blood profile)。

沒有數據指出對服用者的駕駛和使用機器的能力有任何影響。

【懷孕及授乳婦女】

Ceftriaxone 會穿透胎盤障壁。對於人類懷孕之安全性尚未建立。以動物實驗來研究生殖能力，沒有證據顯示有胚胎毒性、胎兒毒性、致畸胎或有男性或女性生育力、生產或出生前後的 (Perinatal) 和產後的 (Postnatal) 發育的副作用。在靈長類動物並無觀察到胚胎毒性或致畸胎。

低濃度 Ceftriaxone 會分泌於人類乳汁，授乳婦女務必請小心使用 Ceftriaxone。

【副作用】

在 Ceftriaxone 治療期間，發現下列的副作用均為可逆的，不論是自發的或是在停藥後。

全身性副作用

- 有關腸胃道的不適 (約 2%)
稀便或腹瀉、噁心、嘔吐、口炎、舌炎。
- 血液學上的變化 (約 2%)
嗜伊紅血球增多 (Eosinophilin)、白血球減少症 (Leukopenia)、顆粒性細胞減少症 (Granulocytopenia)、溶血性貧血 (Hemolytic anemia)、血小板減少症 (Thrombocytopenia)。曾報導過顆粒狀白血球缺乏症 (Agranulocytosis) ($<500/\text{mm}^3$) 的獨立案例，大多數發生在治療 10 天後和總劑量為 20g 或更多的劑量使用時。
- 皮膚反應 (約 1%)
疹 (Exanthema)、過敏性皮膚炎、癢 (Pruritus)、蕁麻疹 (Urticaria)、水腫。曾報導過嚴重皮膚的副作用 (如 Erythema multiforme、Stevens Johnson syndrome 或 Lyell's Syndrome/Toxic epidermal necrolysis)。

其他罕見的副作用

頭痛、眩暈、有症狀的膽囊 Ceftriaxone 鈣鹽沈澱物 (Symptomatic precipitation of Ceftriaxone calcium salt in the gallbladder)、肝酵素增加、尿酸、血清 Creatinine 增高、生殖器官的黴菌病、發燒、顫抖和過敏或類過敏性反應。

曾被報導過極罕見的 Pseudomembranous enterocolitis 和血液凝結疾病等副作用。極少的腎結晶沈澱的案例被報告，大多數發生在三歲以上的小孩和每天以高劑量 (例如： $\geq 80\text{mg/kg/day}$) 或全部劑量超過 10 克治療和存在其他危險因子 (例如限制飲水、睡覺等) 的人。這個事件可以是有症狀性或無症狀性的，可能導致腎功能缺損，且停止使用 Ceftriaxone，此反應是可逆的。

局部副作用

僅有極少數的病人，在靜脈注射後，發生靜脈炎的反应，這種副作用可以緩慢 (2~4 分鐘) 注射來減低。肌肉注射時如使用不含 Lidocaine 的溶液是會痛的。

【藥物的交互作用】

併用大劑量的 Ceftriaxone 和強效的利尿劑 (如：Furosemide)，至目前為止的觀察，並沒有傷害腎臟的功能，也沒有證據顯示 Ceftriaxone 會增加 Aminoglycosides 的腎毒性。使用 Ceftriaxone 後，喝酒也並不會產生像使用 Disulfiram 後所引起的副作用。Ceftriaxone 不含其他某些 Cephalosporins 中可能會引起的 Ethanol 無法耐受性和出血現象的 N-Methylthiotetrazole 基。Ceftriaxone 的排除作用不會被 Probenecid 改變。

在生物體外的實驗顯示，併用 Chloramphenicol 和 Ceftriaxone 會有拮抗作用。

【過量】

當發生藥物過量時，用血液透析法或腹膜透析法並無法降低藥品濃度。並無特定的解毒劑。藥物過量需根據症狀來治療。

【特別指示】

混合不相容性

Ceftriaxone 不可加入含鈣之溶液中，如 Hartmann's solution 及 Ringer's solution。依據文獻報告，Ceftriaxone 和 Amsacrine、Vancomycin 及 Fluconazole 及 Aminoglycosides 不相容。

對檢驗診斷的影響

使用 Ceftriaxone 之病人在進行 Coombs' test 時，少數可能會有假陽性反應。Ceftriaxone 和其他抗生藥相同，對半乳糖血症可能會有假陽性反應。以非酵素法測定尿中葡萄糖，可能會有假陽性反應，因此使用 Ceftriaxone 治療後需用酵素反應法來測定糖尿 (Urine-glucose)。

【藥物動力學】(依文獻記載)

Ceftriaxone 的藥物動力學為非線性動力學；若依據總藥物濃度來計算，所有基本的藥物動力學參數，除排泄半衰期外，都與劑量有關係 (Dose dependent)。

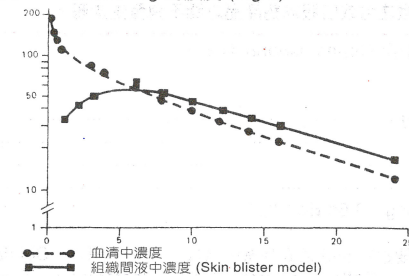
吸收

以肌肉注射單一劑量 1g，2~3 小時後，達最高血漿濃度約為 81mg/L。肌肉注射後的血漿濃度—時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve) 和靜脈注射相同，這表示肌肉給藥 Ceftriaxone 可達 100% 的生體可用率。

分佈

Ceftriaxone 之分佈體積約為 7~12 升。投與單一劑量 Ceftriaxone 1~2 g，顯示具有極佳的組織和體液滲透力，且其濃度大於對大部分感染病菌有效的最低抑制濃度，可在超過 60 個組織或體液中持續超過 24 小時有效濃度，這些組織或體液包括有肺、心臟、膽管/肝、扁桃腺、中耳和鼻黏膜、骨頭和腦脊液、肋膜、前列腺和滑膜的液體。靜脈給藥由於 Ceftriaxone 可以很快擴散到組織間液，而對有感受性的微生物其殺菌濃度可以維持 24 小時 (見圖表)。

投與 Ceftriaxone 1g 的濃度 (mg/L)



蛋白質結合

Ceftriaxone 和 Albumin 呈可逆性結合，當濃度增加時，結合會減少，如血漿濃度少於 100mg/L 時，結合率可達 95%，但濃度增加至 300mg/L 時，結合率則降至 85%。由於 Albumin 的含量比較低，組織間液中游離 Ceftriaxone 的濃度會比血漿中高。

滲透進入特別組織

Ceftriaxone 對新生兒、嬰兒、小孩發炎症腦膜的滲透：靜脈注射給與 Ceftriaxone 50~100 mg/kg (分別為新生兒和嬰兒)，24 小時後，Ceftriaxone 在腦脊液的濃度高於 1.4mg/L。靜脈給藥約 4 小時後，可達腦脊液中最高濃度，平均值為 18mg/L。平均腦脊液濃度是細菌性腦膜炎病人血漿濃度的 17%。在腦膜炎的成人病患投與 50 mg/kg，在 2~24 小時期間，腦脊液的濃度比大部分腦膜炎致病菌所須的最小抑菌濃度高出數倍。

Ceftriaxone 可穿透胎盤障壁且其分泌於乳汁中的濃度很低。

代謝

Ceftriaxone 並不會全身性的代謝，只有腸內菌可將 Ceftriaxone 轉變成不活性代謝物。

排泄

血漿廓清率為 10~22 mL/min。腎廓清率為 5~12 mL/min。50~60% 的 Ceftriaxone 以原型排泄於尿液中，40~50% 則以原型排泄至膽汁中。成人的 Ceftriaxone 排泄半衰期約為 8 小時。

臨床上特別之藥動學

新生兒約 70% 的劑量可由尿液中收集到。小於 8 天的嬰兒和超過 75 歲的人，其平均排泄半衰期通常為年輕人的 2~3 倍。

腎或肝功能不全的病人，Ceftriaxone 的藥物動力學只受到輕微改變，排泄半衰期略為增加。如只有腎功能不全，Ceftriaxone 由膽汁排泄的量會增加，若肝功能不全則由腎臟排泄的量會增加。

【儲存】

本品存放於 30℃ 以下。儲存於孩童接觸不到的地方。

【包裝】

0.25、0.5、1.0、2.0 公克/小瓶，100 支以下裝。

衛署藥製字第 036751 號



信東生技股份有限公司 觀音廠

桃園縣觀音鄉國建一路1號

54191369 ⑤