

có thể phối hợp thêm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Trẻ em: không khuyến cáo sử dụng trên trẻ dưới 18 tuổi vì không có dữ liệu lâm sàng liên quan.

Người cao tuổi: không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên cần thận trọng khi khởi đầu điều trị

Suy gan hoặc suy thận: thận trọng khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều lên 20 mg trên bệnh nhân suy gan nhẹ - trung bình hoặc suy thận nhẹ - trung bình. Tác dụng điều trị có thể tăng, vì vậy cần cân nhắc chỉnh liều nếu cần thiết.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chống chỉ định

Chất ức chế CYP3A4: Lercanidipin chuyển hóa qua enzym CYP3A4 và vì vậy các chất ức chế CYP3A4 khi dùng cùng có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa và thải trừ của lercanidipin. Một nghiên cứu về tương tác với ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP3A4 đã cho thấy tăng nồng độ lercanidipin đáng kể (tăng AUC và C_{max} lần lượt là 15 và 8 lần). Nên tránh sử dụng lercanidipin với thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ như: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin).

Ciclosporin: Đã ghi nhận nồng độ lercanidipin và ciclosporin tăng khi dùng đồng thời với nhau. Một nghiên cứu trên người tình nguyện trẻ, khỏe mạnh đã được tiến hành trong đó ciclosporin được dùng sau khi dùng lercanidipin 3 giờ, kết quả cho thấy nồng độ lercanidipin không thay đổi, trong khi AUC của ciclosporin tăng 27%. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời lercanidipin và ciclosporin gây tăng nồng độ lercanidipin 3 lần, AUC của ciclosporin tăng 21%. Không nên dùng đồng thời cyclosporin và lercanidipin.

Buối chum hoặc nước ép bưởi chùm: Tương tự như các thuốc dihydropyridin khác, lercanidipin nhạy cảm với tác động ức chế chuyển hóa bởi bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm, hệ quả là sinh khả dụng tăng và tăng tác dụng hạ huyết áp. Không nên dùng cùng lercanidipin với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm.

Tương tác không khuyến cáo phối hợp

Chất cảm ứng CYP3A4: Sử dụng đồng thời lercanidipin và chất cảm ứng CYP3A4 như thuốc chống động kinh (Ví dụ: phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) và rifampicin có thể cần nhắc tuy nhiên cần thận trọng, vì tác dụng hạ huyết áp có thể giảm, do vậy cần theo dõi huyết áp thường xuyên hơn.

Rượu: Tránh dùng cùng rượu vì rượu có thể làm tăng tác dụng của thuốc hạ huyết áp giãn mạch.

Tương tác thận trọng khi phối hợp

Cơ chất của CYP3A4: Cần theo dõi khi phối hợp lercanidipin với các cơ chất khác của CYP3A4 như terfenadin, astemizol, thuốc chống loạn nhịp nhóm III như amiodaron, quinidin, sotalol.

Midazolam: Khi dùng lercanidipin 20 mg cùng với midazolam đường uống trên người tình nguyện cao tuổi, hấp thu lercanidipin tăng khoảng 40%, thời gian đạt nồng độ đỉnh trị hoãn từ 1,75 giờ còn 3 giờ. Nồng độ midazolam không thay đổi.

Metoprolol: Khi phối hợp lercanidipin cùng metoprolol, một thuốc chẹn beta chuyển hóa chủ yếu qua gan, sinh khả dụng của metoprolol không thay đổi, trong khi trị số này của lercanidipin giảm 50%. Ảnh hưởng này có thể do giảm lưu lượng máu qua gan gây ra bởi thuốc chẹn beta, vì vậy cũng có thể xảy ra với các thuốc khác trong nhóm này. Do đó, lercanidipin có thể dùng an toàn cùng thuốc chẹn beta, tuy nhiên có thể cần phải chỉnh liều.

Digoxin: Sử dụng đồng thời lercanidipin 20 mg ở bệnh nhân điều trị mạn tính với β -methyl digoxin chưa cho thấy tương tác làm thay đổi dược động học. Tuy nhiên, nồng độ C_{max} digoxin tăng trung bình 33%, trong khi đó AUC và độ thanh thải qua thận không thay

đổi đáng kể. Trong khi điều trị với digoxin, bệnh nhân cần được theo dõi về dấu hiệu ngộ độc digoxin.

Các tương tác khác

Fluoxetin: Không làm đổi đáng kể về dược động học của lercanidipin.

Cimetidin: Sử dụng đồng thời cimetidin 800 mg/ngày không làm thay đổi đáng kể nồng độ lercanidipin trong huyết tương, tuy nhiên ở mức liều cimetidin cao hơn cần phải sử dụng thận trọng do sinh khả dụng và tác dụng hạ huyết áp của lercanidipin có thể tăng.

Simvastatin: Khi sử dụng lercanidipin liều 20 mg lặp lại cùng simvastatin liều 40 mg, AUC của lercanidipin không thay đổi đáng kể, trong khi AUC của simvastatin tăng 56%, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính là β -hydroxy acid tăng 28%. Những sự thay đổi này ít ý nghĩa lâm sàng. Không có tương tác ghi nhận được khi dùng lercanidipin vào buổi sáng và simvastatin vào buổi tối - thời điểm sử dụng được khuyến cáo với thuốc này.

Thuốc lợi tiểu và ức chế men chuyển: Có thể phối hợp an toàn với lercanidipin.

Các thuốc khác ảnh hưởng lên huyết áp: Tác dụng hạ huyết áp có thể tăng khi dùng lercanidipin cùng các thuốc có tác động lên huyết áp, như thuốc chẹn alpha để điều trị các triệu chứng trên đường tiết niệu, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh. Ngược lại, tác dụng hạ huyết áp có thể giảm khi sử dụng đồng thời cùng corticosteroid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các trường hợp quá liều lercanidipin 150 mg, 280 mg và 800 mg đã được báo cáo.

Quá liều lercanidipin gây ra giãn mạch ngoại biên quá mức, hạ huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ.

Xử trí: Trong trường hợp huyết áp hạ mức độ nặng, nhịp tim chậm và bất tỉnh, xử trí bằng hỗ trợ tuần hoàn và atropin tĩnh mạch.

Do lercanidipin có tác dụng kéo dài nên trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các tác dụng trên tim mạch trong ít nhất 24 giờ. Thăm tách máu không có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2019.

LETROZOL

Tên chung quốc tế: Letrozole.

Mã ATC: L02BG04.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 2,5 mg.

Dược lực học

Letrozol là dẫn chất benzyltriazol, là chất ức chế aromatase chọn lọc không steroid. Letrozol khác biệt với aminoglutethimid về cấu trúc nhưng cùng chung tác dụng dược lý và ức chế cạnh tranh aromatase. Mặc dù cùng có tác dụng ức chế chọn lọc aromatase nhưng letrozol có tác dụng chọn lọc và mạnh hơn khi tính theo mol.

Cơ chế tác dụng: Aromatase là enzym chuyển androgen thành estrogen, letrozol gắn vào nhân hem của tiểu đơn vị CYP450 của aromatase. Do đó aromatase bị ức chế và làm giảm nồng độ estrogen (estron, estradiol và estron sulfat) trong huyết tương.

Tác dụng chống ung thư: Ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú điều trị bằng letrozol liều hàng ngày 0,1 - 5 mg cho thấy letrozol có tác dụng ức chế làm giảm nồng độ estradiol, estron, estron sulfat trong huyết tương khoảng 75 - 95% và đạt được khả năng ức chế tối đa trong vòng 2 - 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Khả năng ức

chế hormone phụ thuộc liều, với liều điều trị $\geq 0,5$ mg/ngày nồng độ estrogen huyết tương bị giảm trong suốt quá trình điều trị; nồng độ estron, estron sulfat huyết tương có thể giảm thấp dưới mức có thể đo được.

Tác dụng hormone: Letrozol có tác dụng ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp estrogen và không ảnh hưởng đến tổng hợp corticosteroid thượng thận, aldosteron hoặc hormone tuyến giáp. Ức chế tổng hợp estrogen không gây tích lũy các chất tiền thân của androgen.

Dược động học

Hấp thu: Letrozol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống. Điều trị với letrozol 2,5 mg/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái cân bằng động học đạt được sau 2 - 6 tuần. Letrozol có dược động học không tuyến tính, với liều 2,5 mg/ngày uống lặp lại, nồng độ letrozol huyết tương ở trạng thái cân bằng động học cao gấp 1,5 - 2 lần so với nồng độ dự kiến khi uống liều đơn. Tuy nhiên, letrozol không bị tích lũy, nồng độ cân bằng (ổn định) letrozol huyết tương duy trì ổn định trong suốt quá trình điều trị hàng ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu letrozol.

Phân bố: Letrozol có thể tích phân bố lớn khoảng 1,9 lít/kg. Letrozol gắn với protein huyết tương yếu. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không.

Chuyển hóa: Letrozol được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P450 3A4 và 2A6, tạo thành chất chuyển hóa carbinol không hoạt tính là 4,4'-methanol-bisbenzonitril, sau đó chất chuyển hóa này được bài tiết qua thận.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ cuối cùng của letrozol là 2 ngày, 90% liều uống được thải trừ ra nước tiểu, trong đó 75% là dạng liên hợp glucuronid của chất chuyển hóa carbinol, 9% chất chuyển hóa khác và 6% ở dạng thuốc chưa chuyển hóa.

Không thấy sự khác biệt về dược động học của thuốc liên quan đến tuổi ở người lớn. Sự khác biệt dược động học giữa nam và nữ, cũng như giữa trẻ em và người lớn chưa được nghiên cứu.

Chức năng gan ảnh hưởng đến nồng độ letrozol trong huyết thanh. Những bệnh nhân xơ gan và suy gan nặng có AUC tăng gấp đôi và tốc độ thải trừ giảm 47%, do đó cần phải giảm liều letrozol.

Dược động học của letrozol không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận; ở những bệnh nhân ung thư vú có rối loạn chức năng thận không cần hiệu chỉnh liều.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormone dương tính ở phụ nữ mãn kinh.

Kéo dài điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ mãn kinh đã điều trị chuẩn bằng tamoxifen 5 năm.

Điều trị hàng đầu ung thư vú phụ thuộc hormone giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (mãn kinh tự nhiên hay nhân tạo), sau khi bệnh tái phát hoặc tiến triển ở người trước đây đã được điều trị bằng các thuốc kháng estrogen.

Hiệu quả của letrozol chưa được chứng minh đối với ung thư vú có thụ thể hormone âm tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với letrozol, phụ nữ chưa mãn kinh.

Thận trọng

Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bảo quản, vận chuyển và tiêu hủy. Cần sử dụng thận trọng và hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan.

Khi điều trị bằng letrozol, bệnh nhân có thể chóng mặt, mệt mỏi, ngủ gà, do đó không được làm những việc cần tập trung cao như vận hành máy móc hoặc lái xe.

Cần thận trọng đối với phụ nữ chưa rõ ràng tình trạng mãn kinh.

Phải định lượng LH, FSH và/hoặc estradiol trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân điều trị bằng letrozol có nhiều nguy cơ bị loãng xương. Trước khi bắt đầu điều trị, nhất là người có tiền sử loãng xương hoặc gãy xương, phải đo mật độ xương và hàng năm phải kiểm tra. Nếu có dấu hiệu loãng xương, phải điều trị: vận động, calci, vitamin D.

Tính an toàn và hiệu lực của letrozol ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Thời kỳ mang thai

Letrozol có thể gây độc với thai nhi. Hiện tại letrozol chỉ sử dụng cho phụ nữ sau mãn kinh. Trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh rất nặng mà không thể điều trị bằng thuốc khác an toàn hơn mới chỉ định letrozol ở phụ nữ mang thai. Khi điều trị, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ độc với thai nhi hoặc sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa có thông tin về việc letrozol có qua sữa mẹ hay không, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng letrozol ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tim mạch: phù (7 - 18%), đau ngực (3 - 8%), tăng huyết áp (5 - 8%), tắc mạch ngoại biên (2%), rối loạn vận mạch (bốc hỏa) (5 - 50%). TKTW: đau đầu (4 - 20%), chóng mặt (2 - 14%), mệt mỏi (6 - 13%), mất ngủ (6 - 7%), ngủ gà (2 - 3%), trầm cảm (5%), mất thăng bằng (5%).

Nội tiết và chuyển hóa: tăng cholesterol huyết (3 - 52%), đau vùng vú (7%), tăng calci huyết (5%).

Tiêu hóa: nôn (9 - 17%), táo bón (2 - 11%), tăng cân (2 - 11%), sút cân (7%), ỉa chảy (5 - 8%), buồn nôn (3 - 7%), chán ăn (3 - 4%), đau bụng (5%).

Gan: tăng transaminase, γ -glutamyltransferase tới 5 lần giới hạn trên, bilirubin $> 1,5$ lần giới hạn trên (3%), đặc biệt hay xảy ra ở những bệnh nhân có ung thư di căn gan.

Thần kinh cơ - xương: yếu cơ (4 - 34%), đau xương (22%), đau khớp (8 - 22%), viêm khớp (7 - 21%), đau lưng (5 - 18%), đau môi chân tay (10%), giảm tỷ trọng xương/loãng xương (2 - 7%).

Hô hấp: khó thở (6 - 18%), ho (5 - 13%), tràn dịch màng phổi ($< 5\%$), đau ngực (6%).

Tiết niệu: nhiễm trùng tiết niệu (6%), chảy máu âm đạo (5%), khô âm đạo (5%), ngứa âm đạo (4%).

Huyết học: giảm số lượng bạch cầu lympho thoáng qua ở khoảng một nửa số bệnh nhân, giảm tiểu cầu, có thể giảm các dòng tế bào máu.

Da: ngứa, mẩn đỏ (5%), rụng tóc, vẩy mồ hôi (24%), ra mồ hôi ban đêm (14%).

Các ADR khác ($< 2\%$)

Phản vệ, co thắt mạch vành, phù mạch, nhồi máu động mạch, tăng bilirubin huyết, mắt nhìn mờ, thiếu máu cơ tim, suy tim, đục thủy tinh thể, khô da, loạn sản nội mạc tử cung, khô mắt, giảm cảm giác, chảy máu não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và dung nạp được, đa số do hậu quả của thiếu estrogen như bốc hỏa, rụng tóc. Cần chú ý loãng xương.

Loãng xương: Do letrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu vì vậy sẽ làm giảm mật độ muối khoáng trong xương. Trước điều trị và định kỳ hàng năm trong quá trình điều trị bằng letrozol cần phải kiểm tra mật độ xương vùng xương chậu và cột sống. Nếu phụ nữ sau mãn kinh điều trị bằng letrozol có loãng xương có thể điều trị bằng uống biphosphonat. Phụ nữ điều trị bằng letrozol phải được khuyến cáo thay đổi lối sống: Bổ sung calci và vitamin D trong chế

độ ăn, vận động, bỏ thuốc lá, hạn chế uống đồ uống có cồn. Khi bị tăng cholesterol huyết có thể điều trị thuốc giảm lipid huyết.

Liều lượng và cách dùng

Liều uống ở phụ nữ người lớn: 2,5 mg/ngày, uống một lần trong ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ. Ngừng điều trị khi không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển nặng lên.

Do sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nên có thể uống thuốc trước hoặc sau bữa ăn. Để dự phòng biến chứng loãng xương ở bệnh nhân điều trị bằng letrozol, cần bổ sung vitamin D và calci hàng ngày.

Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình không cần hiệu chỉnh liều, nhưng bệnh nhân xơ gan hoặc suy gan nặng cần giảm 50% liều, thường dùng liều 2,5 mg/ngày dùng cách ngày.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có $Cl_{cr} \geq 10$ ml/phút.

Tương tác thuốc

Tamoxifen điều trị đồng thời với letrozol làm giảm nồng độ letrozol trong máu 38%. Nhưng kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nếu dùng letrozol ngay sau tamoxifen thì tác dụng điều trị của letrozol không bị ảnh hưởng. Không dùng đồng thời letrozol với các thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen khác như raloxifen vì làm giảm nồng độ letrozol trong huyết tương. Nếu cần chống loãng xương, nên dùng biphosphonat uống hơn dùng raloxifen.

Các estrogen làm giảm tác dụng dược lý của các thuốc ức chế aromatase, do đó tránh phối hợp letrozol với estrogen.

Letrozol chuyển hóa qua các isoenzym 3A4 và 2A6 của CYP450. Do đó, khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế các isoenzym này sẽ làm thay đổi chuyển hóa của letrozol. Tuy nhiên, cimetidin và diazepam không ảnh hưởng đến chuyển hóa letrozol. Mặt khác, letrozol ức chế mạnh CYP2A6 và ức chế yếu hơn CYP2C19. Do đó, dùng đồng thời letrozol có thể làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa do các enzym này. Tuy nhiên, letrozol không ảnh hưởng đến chuyển hóa của warfarin và diazepam.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay thông tin về quá liều ở người rất hạn chế. Điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ, theo dõi các dấu hiệu sống là chủ yếu nếu có quá liều xảy ra. Có thể gây nôn nếu phát hiện sớm bệnh nhân mới uống thuốc quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LEUCOVORIN

(Acid folinic)

Tên chung quốc tế: Leucovorin, folinic acid.

Mã ATC: V03AF03 (folinat calci), V03AF06 (folinat natri).

Loại thuốc: Thuốc giải độc các chất đối kháng acid folic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc thường dùng dưới các dạng muối calci hoặc natri, nhưng hàm lượng tính theo leucovorin (acid folinic).

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg (dùng dạng leucovorin calci).

Dung dịch tiêm: 3 mg/ml, 7,5 mg/ml, 10 mg/ml (dùng dạng leucovorin calci).

Bột pha tiêm: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 350 mg, 500 mg (dùng dạng leucovorin calci).

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml (dùng dạng folinat dinatri).

Dược lực học

Leucovorin (acid folinic) là dẫn xuất 5-formyl của acid tetrahydrofolic (THF), dạng có hoạt tính của acid folic.

Acid folinic có vai trò như chất cộng tác của thymidylat synthase - là một enzym xúc tác tổng hợp thymidylat. Thymidylat là nucleotid cần thiết để tổng hợp DNA. Khác với acid folic, acid folinic không cần enzym dihydrofolat reductase để biến đổi thành dạng chất cộng tác của thymidylat synthase. Vì vậy acid folinic làm giảm tác dụng điều trị và độc tính của các thuốc đối kháng acid folic (ví dụ methotrexat) có cơ chế ức chế enzym dihydrofolat reductase.

Chất chuyển hóa của thuốc là 5,10-methenyltetrahydrofolat có tác dụng ổn định liên kết giữa acid fluorodeoxyridylic với thymidylat synthase nên làm tăng tác dụng chống ung thư của dẫn chất fluoropyrimidin (ví dụ fluorouracil).

Khi dùng với pyrimethamin để điều trị nhiễm trùng cơ hội, leucovorin làm giảm nguy cơ độc tính trên máu.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc được hấp thu nhanh và tốt sau khi uống hoặc tiêm bắp. Sự hấp thu có thể đạt bão hòa sau khi uống liều trên 25 mg, sinh khả dụng đường uống khoảng 97% cho một liều 25 mg, 75% cho liều 50 mg và 37% cho liều 100 mg. C_{max} đạt được sau khi uống khoảng vài giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 10 phút (leucovorin và dạng khử folat chung) hoặc 1,3 giờ (5-methyl-THF) và sau khi tiêm bắp 28 phút (leucovorin), 2,8 giờ (5-methyl-THF) hoặc 52 phút (dạng khử folat chung). AUC của các dạng leucovorin, 5-methyl-THF và dạng khử folat chung tương tự nhau giữa đường tiêm bắp và tĩnh mạch. AUC của dạng khử folat chung khi uống một liều 25 mg bằng 92% so với đường tĩnh mạch. AUC đường tiêm bắp ở mông ít hơn 8% so với đường tiêm bắp ở cơ delta.

Phân bố: Sau khi uống, thuốc được phân bố đến toàn bộ các mô trong cơ thể, tập trung nhiều trong gan (chiếm khoảng một nửa tổng lượng folat trong cơ thể). Một lượng nhỏ của chất chuyển hóa có hoạt tính (5-methyl-THF) phân bố vào dịch não tủy. Thể tích phân bố chưa xác định. Leucovorin gắn với protein huyết tương khoảng 15%.

Chuyển hóa: Leucovorin (5-formyltetrahydrofolat) được chuyển hóa nhanh chóng và chủ yếu thành dạng có hoạt tính là 5-methyltetrahydrofolat (5-methyl-THF). 5-methyl-THF là dạng dự trữ và vận chuyển chính của folat trong cơ thể, chất này được sản xuất tại gan và niêm mạc ruột. Ngoài ra, leucovorin được chuyển hóa thành một folat khử khác là 5,10-methenyl-THF, có tác dụng ổn định liên kết của acid fluorodeoxyridylic với thymidylat synthase và do đó tăng cường ức chế enzym này.

Thải trừ: Leucovorin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không còn hoạt tính 10-formyl-THF và 5,10-methenyl-THF (80 - 90%) và 5 - 8% được đào thải qua phân. Nửa đời thải trừ qua đường uống là 3,5 - 5,7 giờ và qua đường tiêm bắp/tĩnh mạch khoảng 6,2 giờ.

Chỉ định

Phòng và giải độc khi dùng liều cao methotrexat trong điều trị ung thư xương (liệu pháp giải cứu folat).

Giảm độc tính và tác dụng khi dùng quá liều hoặc do giảm thải trừ các chất đối kháng acid folic như methotrexat, pyrimethamin, trimethoprim...

Phối hợp với fluorouracil trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn tiến triển.

Phòng và điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ do thiếu acid folic.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Thiếu máu ác tính hoặc thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ thứ phát khác do thiếu vitamin B₁₂, vì có thể che khuất triệu chứng huyết học trong khi các biến chứng thần kinh vẫn tiến triển.