

mỗi lần thăm tách máu.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 6 tháng tuổi:

Cl_{cr}: 50 - 79 ml/phút: 14 - 28 mg/kg/ngày.

Cl_{cr}: 30 - 49 ml/phút: 7 - 21 mg/kg/ngày.

Cl_{cr}: < 30 ml/phút: 7 - 14 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân thăm tách máu: Liều ban đầu 10,5 mg/kg, sau đó dùng 7 - 14 mg/kg, mỗi ngày 1 lần, bổ sung thêm 3,5 - 7 mg/kg sau mỗi lần thăm tách máu.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều levocetirizin khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nếu căn cứ vào Cl_{cr} sẽ đánh giá thấp mức độ suy thận, vì vậy liều duy trì ở các bệnh nhân có Cl_{cr} < 60 ml/phút/1,73 m² cần được giảm đi một nửa.

Tương tác thuốc

Không có bằng chứng lâm sàng về tương tác thuốc giữa levocetirizin và các thuốc chống động kinh khác.

Dùng đồng thời levocetirizin và methotrexat làm giảm thải trừ methotrexat dẫn đến tăng/kéo dài nồng độ methotrexat trong máu gây tăng mức độ độc tính tiềm tàng. Cần đo nồng độ trong máu của levocetirizin và methotrexat khi dùng đồng thời.

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu macrogol làm giảm hiệu quả của levocetirizin uống khi dùng đồng thời. Do đó, không nên uống macrogol trong một giờ trước và trong một giờ sau khi dùng levocetirizin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn ngủ, kích động, hung hãn, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

Xử trí: Nếu bệnh nhân bị quá liều nghiêm trọng, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho levocetirizin, vì vậy, cần tiến hành điều trị triệu chứng và thăm tách máu nếu cần thiết. Thăm tách máu có thể thải trừ được khoảng 60% lượng levocetirizin và 74% các chất chuyển hóa chính.

Cập nhật lần cuối: 2020.

LEVOCETIRIZIN

Tên chung quốc tế: Levocetirizin.

Mã ATC: R06AE09.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 5 mg.

Dung dịch uống: 2,5 mg/5 ml.

Dược lực học

Levocetirizin, đồng phân đối quang (R) của cetirizin, là một chất đối kháng mạnh và có chọn lọc đối với thụ thể H₁ ngoại vi. Các nghiên cứu cho thấy levocetirizin có ái lực cao với các thụ thể H₁ ở người (Ki = 3,2 nanomol/lít). Levocetirizin có ái lực cao gấp 2 lần so với cetirizin (Ki = 6,3 nanomol/lít). Levocetirizin phân ly khỏi thụ thể H₁ với nửa đời thải trừ là 115 ± 38 phút. Sau khi dùng một lần, levocetirizin cho thấy tỷ lệ chiếm thụ thể là 90% sau 4 giờ và 57% sau 24 giờ.

Các nghiên cứu dược lực học ở những người tình nguyện khỏe mạnh chứng minh rằng, với một nửa liều, levocetirizin có hoạt tính tương đương với cetirizin, cả trên da và mũi.

Vẫn chưa biết được ảnh hưởng của levocetirizin trên khoảng QTc sau khi dùng nhiều liều. Levocetirizin được cho là không có tác dụng QT/QTc vì kết quả nghiên cứu QTc với cetirizin và trong thời gian dài sau khi lưu hành cetirizin mà không có báo cáo về kéo dài QT.

Dược động học

Dược động học của levocetirizin là tuyến tính trong khoảng liều điều trị ở người lớn khỏe mạnh. Dữ liệu dược động học giống nhau giữa dạng đồng phân đối quang đơn lẻ và cetirizin. Không xảy ra hiện tượng nghịch đảo đối xứng trong quá trình hấp thu và thải trừ.

Hấp thu: Sau khi uống, levocetirizin được hấp thu nhanh chóng và rộng rãi. Ở người lớn, C_{max} đạt được sau 0,9 giờ dùng thuốc. Tốc độ tích lũy sau liều uống hàng ngày là 1,12 và trạng thái ổn định đạt được sau hai ngày. Nồng độ đỉnh lần lượt là 270 nanomol/lít và 308 nanomol/lít sau liều đơn và liều lặp lại. Mức độ hấp thu không phụ thuộc vào liều và không bị thay đổi bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh bị giảm khoảng 36% sau 1 bữa ăn hàm lượng chất béo cao và bị trì hoãn khoảng 1,25 giờ.

Liều 5 mg (10 ml) dung dịch uống levocetirizin tương đương sinh khả dụng với liều 5 mg của viên nén. Khi dùng liều 5 mg dung dịch uống levocetirizin cho người lớn khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng 0,5 giờ sau khi uống.

Phân bố: Không có dữ liệu phân bố vào mô ở người, cũng như qua hàng rào máu - não. Ở chuột và chó, mô có lượng thuốc cao nhất là ở gan và thận, thấp nhất ở thần kinh trung ương. Ở người, levocetirizin liên kết 90% với protein huyết tương. Sự phân bố của levocetirizin hạn chế do thể tích phân bố thấp là 0,4 lít/kg.

Chuyển hóa: Mức độ chuyển hóa của levocetirizin ở người thấp hơn 14% liều, do đó sự khác biệt do đa hình di truyền hoặc do uống đồng thời các chất ức chế enzym là không đáng kể. Các con đường chuyển hóa bao gồm quá trình oxy hóa nhân thơm, N- và O- khử alkyl và liên hợp taurin. Các con đường khử alkyl chủ yếu qua trung gian CYP 3A4 trong khi quá trình oxy hóa nhân thơm liên quan đến nhiều và/hoặc đồng dạng CYP không xác định. Levocetirizin không ảnh hưởng đến hoạt động của các isoenzym CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ở nồng độ cao hơn nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống 5 mg. Do khả năng chuyển hóa thấp và không có khả năng ức chế chuyển hóa, tương tác của levocetirizin với các chất khác, hoặc ngược lại, khó xảy ra.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trong huyết tương ở người lớn là 7,9 ± 1,9 giờ. Nửa đời thải trừ ngắn hơn ở trẻ nhỏ. Tổng thanh thải cơ thể biểu kiến trung bình ở người lớn là 0,63 ml/phút/kg. Con đường thải trừ chủ yếu của levocetirizin và các chất chuyển hóa là qua nước tiểu, chiếm trung bình 85,4% liều dùng. Thải trừ qua phân chỉ chiếm 12,9% liều dùng. Levocetirizin được đào thải qua cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận.

Suy thận: Độ thanh thải cơ thể biểu kiến của levocetirizin tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó, nên điều chỉnh khoảng cách dùng thuốc của levocetirizin theo độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng. Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối, tổng độ thanh thải của cơ thể giảm khoảng 80% so với những người bình thường. Lượng levocetirizin loại bỏ trong quy trình thăm tách máu tiêu chuẩn 4 giờ là < 10%.

Suy gan: Dược động học của levocetirizin ở người suy gan chưa được nghiên cứu. Bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính (xơ gan, ú mật và xơ gan) được dùng liều duy nhất 10 hoặc 20 mg cetirizin đã tăng 50% nửa đời thải trừ và giảm 40% độ thanh thải so với người khỏe mạnh.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng (kể cả viêm mũi dị ứng dai dẳng) và mày đay ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với levocetirizin hoặc cetirizin. Bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (mức lọc cầu thận < 10 ml/phút) và bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

Trẻ em từ 6 đến 11 tuổi bị suy giảm chức năng thận.

Thận trọng

Buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược có thể xảy ra trong quá trình dùng thuốc, do đó, nên tránh dùng thuốc khi cần phải có tinh trạng tinh thần và thể chất tốt. Nên tránh uống rượu và sử dụng cùng các thuốc ức chế thần kinh khác.

Thận trọng đối với bệnh nhân động kinh và bệnh nhân có nguy cơ co giật vì levocetirizin có thể gây ra cơn động kinh trầm trọng hơn. Thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố gây bí tiểu (Ví dụ tổn thương tủy sống, tăng sản tuyến tiền liệt) vì levocetirizin có thể làm tăng nguy cơ bí tiểu.

Đáp ứng với các xét nghiệm dị ứng da bị ức chế bởi thuốc kháng histamin và cần không dùng thuốc (trong 3 ngày) trước khi thực hiện.

Ngứa có thể xảy ra khi ngừng dùng levocetirizin ngay cả khi những triệu chứng ngứa không xuất hiện trước khi bắt đầu điều trị, các triệu chứng có thể tự khỏi. Trong một số trường hợp, các triệu chứng có thể dữ dội và có thể phải điều trị lại, các triệu chứng sẽ hết khi bắt đầu điều trị lại.

Trẻ em: Ngay cả khi đã có một số dữ liệu lâm sàng ở trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi, những dữ liệu này không đủ để khuyến cáo sử dụng levocetirizin cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không có hoặc có số lượng dữ liệu hạn chế (ít hơn 300 thai phụ) về việc sử dụng levocetirizin ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, đối với cetirizin, đồng phân của levocetirizin, một lượng lớn dữ liệu (hơn 1 000 thai phụ) trên phụ nữ mang thai cho thấy không có dị tật hoặc nhiễm độc thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi/bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh. Việc sử dụng levocetirizin có thể được xem xét trong thời kỳ mang thai, nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cetirizin, đồng phân của levocetirizin, đã được chứng minh là bài tiết vào sữa mẹ ở người. Do đó, có khả năng levocetirizin bài tiết vào sữa mẹ. Các phản ứng có hại liên quan đến levocetirizin có thể được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Do đó, không khuyến cáo sử dụng levocetirizin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp và thường gặp

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: đau đầu, buồn ngủ, mệt mỏi, khô miệng.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: đau đầu, mệt mỏi.

Trẻ em 6 tháng - dưới 6 tuổi: tiêu chảy, nôn, táo bón, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ.

Chưa xác định được tần suất

Miễn dịch: quá mẫn bao gồm cả sốc phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cảm giác thèm ăn.

Tâm thần: hưng hăng, kích động, ảo giác, trầm cảm, mất ngủ, ý định tự tử, ác mộng.

Thần kinh: co giật, loạn cảm, chóng mặt, ngất, run, rối loạn nhịp tim.

Mắt: rối loạn thị giác, mờ mắt, suy giảm thị lực.

Tim: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: khó thở.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm gan.

Thận và tiết niệu: tiểu khó, bí tiểu.

Da và mô dưới da: phù mạch, nổi mụn, ngứa, phát ban, mày đay.

Cơ xương, mô liên kết và xương: đau cơ, đau khớp.

Các rối loạn chung: phù nề, tăng cân, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Sau khi ngừng sử dụng levocetirizin, đã có báo cáo xảy ra ngứa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Viên nén bao phim phải được uống, nuốt toàn bộ với chất lỏng và có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Nên dùng 1 lần/ngày. Lấy thể tích thích hợp của dung dịch uống bằng bơm tiêm có vạch chia thể tích và đổ sang thìa hoặc vào trong cốc nước. Dung dịch uống phải được uống ngay sau khi pha loãng và có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều lượng

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: 5 mg, uống 1 lần/ngày vào buổi tối.

Một số bệnh nhân có thể được kiểm soát đầy đủ bằng 2,5 mg, uống 1 lần/ngày vào buổi tối.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Liều khuyến cáo hàng ngày là 5 mg.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Liều khuyến cáo hàng ngày là 2,5 mg, chia làm 2 lần.

Người suy thận: Chính liều cho bệnh nhân suy thận:

Nhóm	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Bình thường	≥ 80	5 mg/lần, 1 lần/ngày
Nhẹ	50 - 79	5 mg/lần, 1 lần/ngày
Trung bình	30 - 49	5 mg/lần, cứ 2 ngày/lần
Nặng	< 30	5 mg/lần, cứ 3 ngày/lần
Suy thận giai đoạn cuối - Lọc máu	< 10	Chống chỉ định

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Thời gian sử dụng

Viêm mũi dị ứng từng đợt (các triệu chứng xảy ra dưới 4 ngày/tuần hoặc ít hơn 4 tuần/năm) phải được điều trị tùy theo mức độ bệnh và tiền sử của bệnh; có thể dùng lại khi các triệu chứng đã hết và có thể bắt đầu lại khi các triệu chứng xuất hiện trở lại. Trong trường hợp viêm mũi dị ứng dai dẳng (các triệu chứng xảy ra hơn 4 ngày/tuần hoặc hơn 4 tuần/năm), có thể dùng liên tục cho bệnh nhân trong thời gian tiếp xúc với chất gây dị ứng. Có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng levocetirizin trong thời gian điều trị ít nhất 6 tháng. Đối với mày đay mãn tính và viêm mũi dị ứng mãn tính, có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng cetirizin (đồng phân đối quang của levocetirizin) trong thời gian liên tục một năm.

Tương tác thuốc

Không có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện với levocetirizin (bao gồm không có nghiên cứu nào với chất cảm ứng CYP3A4); các nghiên cứu với đồng phân cetirizin đã chứng minh không có tương tác bất lợi có liên quan về mặt lâm sàng (với antipyrin, azithromycin, cimetidin, diazepam, erythromycin, glipizid, ketoconazol và pseudoephedrin). Đã quan sát thấy sự giảm nhẹ độ thanh thải của cetirizin (16%) trong một nghiên cứu dùng nhiều liều với theophyllin (400 mg \times 1 lần/ngày); trong khi tác dụng của theophyllin không bị thay đổi khi dùng đồng thời cetirizin.

Trong một nghiên cứu nhiều liều của ritonavir (600 mg hai lần mỗi ngày) và cetirizin (10 mg mỗi ngày), nồng độ cetirizin đã tăng lên khoảng 40% trong khi nồng độ ritonavir thay đổi (giảm 11%) khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

Mức độ hấp thu của levocetirizin không bị giảm khi dùng cùng thức ăn, mặc dù tốc độ hấp thu bị giảm.

Ở những bệnh nhân nhạy cảm, việc sử dụng đồng thời cetirizin hoặc levocetirizin với rượu hoặc các chất ức chế TKTW khác có thể gây giảm sự tỉnh táo và suy giảm hoạt động.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều có thể bao gồm buồn ngủ ở người lớn. Ở trẻ em, ban đầu có thể bị kích động và bồn chồn, sau đó là buồn ngủ.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng hoặc hỗ trợ. Có thể được cân nhắc rửa dạ dày ngay sau khi uống thuốc. Thăm tách máu không loại bỏ hiệu quả levocetirizin.

Cập nhật lần cuối: 2020.

LEVODOPA - BENSERAZID

Tên chung quốc tế: Levodopa - benserazide.

Mã ATC: N04BA02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang phối hợp levodopa với benserazid theo tỷ lệ: 50 mg/12,5 mg; 100 mg/25 mg; 200 mg/50 mg.

Viên nén phân tán phối hợp levodopa với benserazid theo tỷ lệ: 50 mg/12,5 mg; 100 mg/25 mg.

Viên nang giải phóng có kiểm soát phối hợp levodopa với benserazid theo tỷ lệ: 100 mg/25 mg.

Dược lực học

Levodopa - benserazid là thuốc được dùng để điều trị Parkinson. Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở vùng thể vân, liềm đen, có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Do không qua được hàng rào máu - não, dopamin không được sử dụng trong điều trị Parkinson. Levodopa là tiền chất trực tiếp của dopamin. Khi đưa vào cơ thể, levodopa qua được hàng rào máu - não, được chuyển hóa thành dopamin nên bù lấp sự thiếu hụt dopamin ở vùng thể vân - liềm đen. Tuy nhiên, quá trình chuyển levodopa thành dopamin dưới tác động của enzym decarboxylase cũng diễn ra ở các mô ngoài não, chỉ còn một phần nhỏ liều dùng được vận chuyển dưới dạng không đổi tới TKTW. Kết quả làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc, do đó phải dùng liều cao levodopa mới có hiệu quả trong điều trị Parkinson. Tuy nhiên, liều cao gây ra các ADR.

Benserazid là chất ức chế enzym decarboxylase, ngăn cản decarboxyl levodopa ở ngoại vi, làm tăng lượng levodopa trong máu nên làm tăng lượng levodopa vào não. Benserazid không ảnh hưởng đến chuyển hóa của levodopa trong não vì không qua được hàng rào máu - não. Ngoài ra, việc phối hợp còn tạo ra nhiều lợi ích khác như làm giảm ADR trên tiêu hóa, khởi phát tác dụng nhanh hơn ở giai đoạn đầu điều trị, chế độ liều dùng đơn giản hơn. Thuốc thường ở dạng phối hợp giữa levodopa và benserazid với tỷ lệ 4:1, đây là tỷ lệ tối ưu nhất trên lâm sàng.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, levodopa và benserazid nhanh chóng được hấp thu, chủ yếu ở vùng trên ruột non. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ levodopa được hấp thu cao hơn khi dùng cùng benserazid so với dùng levodopa đơn độc. Levodopa đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của levodopa xấp xỉ 98% khi uống chế phẩm phối hợp. C_{max} và mức độ hấp thu (AUC) của levodopa tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. C_{max} giảm 30% khi uống dạng phối hợp sau bữa ăn. Thức ăn giảm mức độ hấp thu levodopa khoảng 15%, giá trị này có thể thay đổi.

Dạng uống, giải phóng kéo dài có sinh khả dụng bằng 60% dạng uống thông thường.

Phân bố: Levodopa qua được lớp niêm mạc dạ dày và hàng rào máu - não nhờ hệ thống vận chuyển bão hòa. Thuốc không liên

kết với protein huyết tương. Benserazid không qua hàng rào máu - não ở liều điều trị, thuốc tập trung chủ yếu ở thận, phổi, ruột non và gan.

Chuyển hóa: Hai con đường chuyển hóa chính của levodopa là decarboxyl hóa để tạo thành dopamin (dopamin sau đó chuyển hóa một phần nhỏ thành norepinephrin và một phần lớn hơn thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính) và quá trình O-methyl hóa thành 3-O-methyl dopa. 3-O-methyl dopa có nửa đời thải trừ xấp xỉ 15 giờ và thường tích lũy ở người bệnh dùng liều điều trị của chế phẩm phối hợp. Khi phối hợp cùng benserazid, nồng độ levodopa và 3-O-methyl dopa trong huyết tương cao hơn dùng đơn độc do levodopa giảm mức độ decarboxyl hóa ở ngoại vi. Benserazid được thủy phân thành trihydroxybenzylhydrazin ở niêm mạc ruột non và gan. Chất chuyển hóa này là chất ức chế tiềm năng cho quá trình decarboxyl hóa acid amin thơm.

Thải trừ: Khi sử dụng phối hợp cùng benserazid, nửa đời thải trừ của levodopa xấp xỉ là 1,5 giờ. Độ thanh thải của levodopa khoảng 430 ml/phút. Benserazid được thải trừ chủ yếu nhờ quá trình chuyển hóa. Các chất chuyển hóa bài xuất chủ yếu qua nước tiểu (64%) và một lượng nhỏ qua phân (24%).

Chỉ định

Bệnh Parkinson.

Chống chỉ định

Quá mẫn với levodopa hoặc benserazid.

Người bệnh đang dùng hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng các thuốc IMAO không chọn lọc.

Người bệnh có rối loạn nội tiết mất bù như u tủy thượng thận, cường giáp, hội chứng Cushing.

Người bệnh có bệnh lý tim mất bù như rối loạn nhịp tim nặng và suy tim.

Người bệnh suy gan.

Người bệnh suy thận, ngoại trừ người bệnh đang lọc máu và đang điều trị hội chứng chân không nghỉ.

Người bệnh có các bệnh lý tâm thần, có biểu hiện loạn thần.

Glôcôm góc đóng (thuốc có thể được sử dụng trên người bệnh có glôcôm góc mở mà áp lực nhãn cầu vẫn đang được kiểm soát).

Người bệnh < 25 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai.

Người bệnh có tiền sử hoặc đang mắc ung thư tế bào hắc tố.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh tăng nhãn áp góc mở do levodopa có thể làm tăng nhãn áp, kiểm tra thường xuyên nhãn áp cho người bệnh.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh có các bệnh lý về nội tiết, thận, phổi, bệnh gan, loét dạ dày, nhuyễn xương.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh cần sử dụng các thuốc tác dụng lên hệ giao cảm do nguy cơ ADR trên tim mạch của levodopa.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh đang có các bệnh tim mạch đặc biệt trên người bệnh có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp tim. Theo dõi chức năng tim trong suốt giai đoạn khởi đầu điều trị và định kỳ sau đó trong suốt đợt điều trị.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh có các yếu tố nguy cơ như người cao tuổi, dùng cùng các thuốc hạ áp hoặc các thuốc khác có nguy cơ tụt huyết áp thể đứng hoặc tiền sử tụt huyết áp thể đứng đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều.

Cần định kỳ đánh giá số lượng tế bào máu do thuốc có thể gây giảm tế bào máu (như thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu).