

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN

Introducere

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, oprirea și monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală genetică și a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de nașteri. În România prevalența estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea și expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor și pierderea progresivă a funcției renale.

Pacienții cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică și variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutație a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutație a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0.1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutațiile de tip truncat sunt mai frecvente și se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluția naturală a bolii pentru majoritatea pacienților prezintă o etapă inițială de hiperfiltrare, în care funcția renală se menține la valori normale, iar odată cu pierderea a $\geq 50\%$ din nefronii funcționali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de ~ 60 de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienții au fost divizați în două mari categorii, în funcție de evoluția către necesitatea de substituție a funcției renale: evoluție lent progresivă și rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici și paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluția mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final și pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacțiunea complexă dintre acești factori prognostici influențează dezvoltarea și rata de creștere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălțime și vârstă (clasificarea Mayo) și rata de declin a funcției renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociați cu severitatea și evoluția rapidă a BPRTAD:

Categorie factor prognostic	Tip factor prognostic
Demografici	Genul masculin
Genetici	Mutația genei PKD1 Tip mutație: truncată Istoric familial de BCR în stadiul final ≤ 55 ani
De mediu	Fumatul Dietă hiperproteică Aport scăzut de lichide
Clinici	Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecțiile multiple de tract urinar < 35 ani Debut HTA < 35 ani Obezitatea Episoade de injurie acută a rinichiului
Paraclinici	Proteinuria >1g/zi Nivel $\uparrow$ al copeptinei Volum total renal mare (≥ 600 cm ³ /m) Flux sangvin renal $\downarrow$

Abrevieri: PKD- polycystic kindey disease; BCR- boală cronică de rinichi; HTA- hipertensiune arterială; $\uparrow$ - crescut; $\downarrow$ - scăzut;

Identificarea pacienților la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienților bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR și a tratamentului simptomatic sau al complicațiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii și degradarea funcției renale.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și a insuficienței renale în BPRTAD, la pacienți adulți cu BCR stadiile G1-G3 la inițierea tratamentului și dovezi de evoluție rapid progresivă a bolii.

II. Criterii pentru inițierea tratamentului

1. Criterii de includere

A. Vârsta peste 18 ani

Nota: la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

B. Diagnostic de BPRTAD [19]

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

- Pentru pacienții cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine ,modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);

- Pentru pacienții fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puțin 10 chisturi, cu dimensiuni $\geq 5\text{mm}$, pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

Vârsta (ani)	Criterii imagistice de diagnostic ale BPRTAD	
	Istoric familial pozitiv	Istoric familial absent/necunoscut
15-39	≥ 3 chisturi (total)	≥ 10 chisturi ($\geq 5\text{ mm}$) în fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică)
40-59	≥ 2 chisturi în fiecare rinichi	
≥ 60	≥ 4 chisturi în fiecare rinichi	

Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetri;

C. BCR stadiile G1-G3 (G3a și G3b)

- Se recomandă inițierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienții cu $\text{RFGe} \geq 30\text{ ml/min/1.73 m}^2$ (stadiile G1-G3);
- Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

D. Formă rapid progresivă a bolii

Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza *criteriului imagistic sau* a celui legat de *funcția renală*.

Criteriu imagistic

- Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilității tratamentului cu Tolvaptan.
- În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălțime și vârstă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis, fără substanță de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lățimii, înălțimii, lungimii în plan sagital și în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuație elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>.
- Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă și morfologie tipică (1C, 1D, 1E).
- Pentru pacienții cu ax lung al rinichilor $> 16.5\text{ cm}$, identificat ecografic, și vârstă < 45 de ani este necesară confirmarea/infirmarea formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălțime și vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a

limita posibilitatea excluderii pacienților tineri cu ax lung < 16.5 , dar formă rapid progresivă, dar și pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienților cu forme lent progresive.

Criteriul funcției renale.

- Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei și a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGGe dacă:
 - Există un declin susținut al RFGGe cu ≥ 2.5 ml/min/1.73m² pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puțin 5 valori ale creatininei și RFGGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puțin 1 determinare pe an, timp de 3 ani și condiția ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru inițierea tratamentului cu Tolvaptan.
 - Există un declin susținut al RFGGe cu > 5 ml/min/1.73m² pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puțin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.
- În situația în care pacientul îndeplinește criteriul funcției renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alți factori de risc ce pot influența declinul RFGGe [proteinurie ≥ 1 g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecțiuni vasculare (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicație cu potențial nefrotoxic)] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă (clasele Mayo 1C-1E).

2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplică anterior inițierii Tolvaptanului și se adresează situațiilor în care medicament nu și-a dovedit eficiența sau în cazul în care acesta este contraindicat.

A. Vârsta < 18 ani sau ≥ 56 de ani*

B. Forma atipică de BPRTAD (clasă Mayo 2)

C. BCR stadiile G4-G5 (inclusiv dializă și transplant)

D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A și 1B)

E. Contraindicații (vezi contraindicații)

*la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

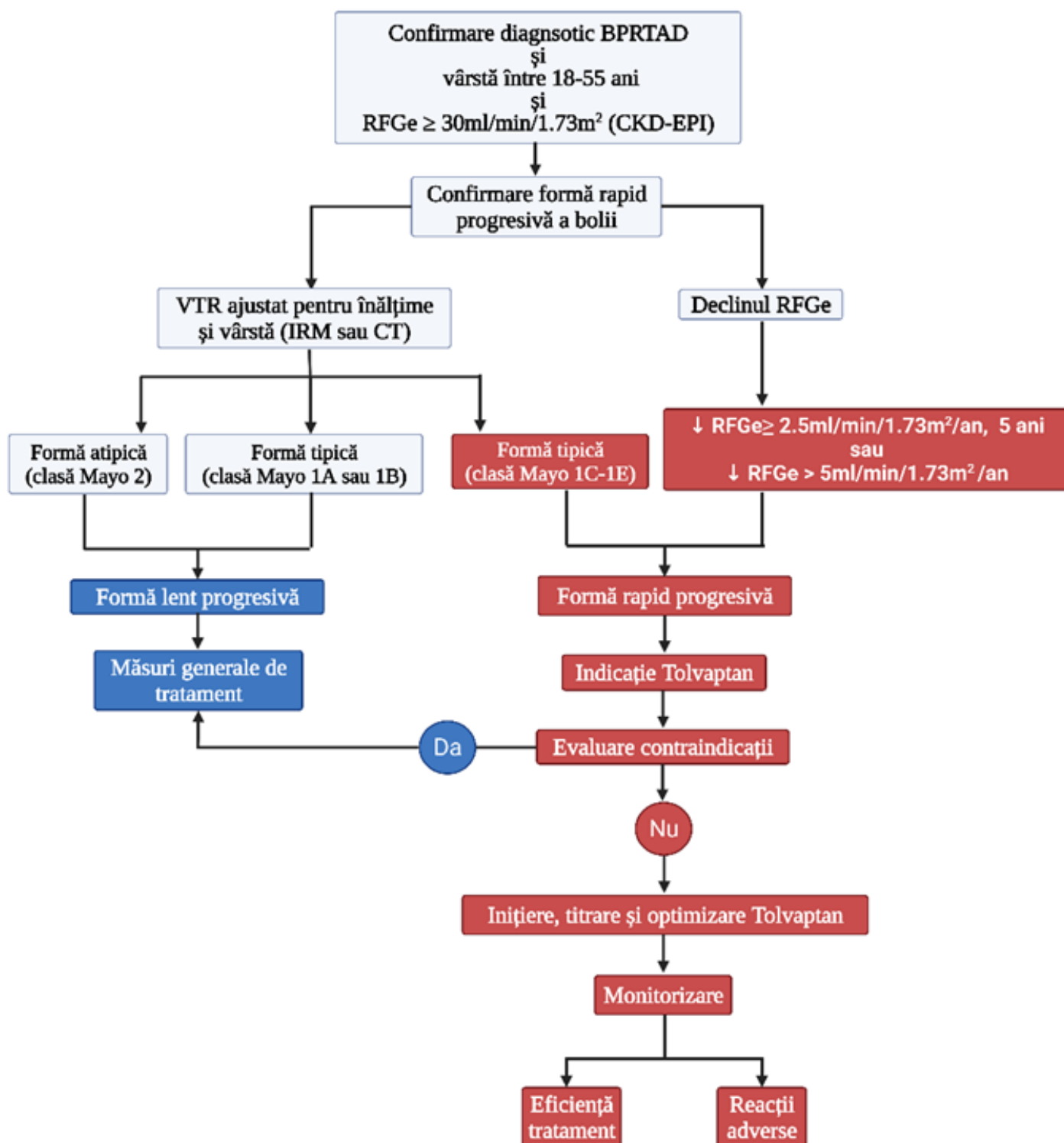


Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilității pentru tratamentul cu Tolvaptan și monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFG- rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

III. Tratament

1. Medicament

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector și conector a nefronului distal. Prin blocarea acțiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare și a secreției fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creșterea volumetriei renale și încetinește progresia bolii cronice de rinichi la pacienții cu BPRTAD, oferind nefroprotecție. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

2. Compoziția

Un comprimat conține substanța activă (Tolvaptan) și excipienți (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

3. Doza și modul de administrare

- Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60mg, 90mg sau 120mg, în funcție de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineață fiind mai mare decât cea de după-amiază;
- Doza de dimineață este recomandat să se administreze cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8h distanță de doza de dimineață, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);
- Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

Tabelul 3. Doza și modul de administrare a Tolvaptanului:

Doza zilnică divizată	Doza zilnică totală	Mod de administrare
45mg + 15mg	60mg	<i>Doza I:</i> cu 30 minute înainte de masa de dimineață

60mg + 30mg	90mg	Doza II: cu sau fără alimente Interval între doze: 8h
90mg + 30mg	120mg	

4. Ajustarea dozelor

- Doza inițială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize (45 mg + 15 mg), prima priză de 45 mg administrată înainte de masa de dimineață, iar cea de a doua priză de 15 mg, administrată 8h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei inițiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puțin săptămânale, în funcție de tolerabilitate;
- În caz de intoleranță (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creșterea creatininei între 20-30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor și menținerea dozei mai mari în prima parte a zilei;
- Se recomandă menținerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;
- Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:

Tabelul 4. Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată (1 singură priză)
45mg +15mg	15mg
60mg + 30mg	30mg 15mg (dacă doza de 30mg nu este tolerată)
90mg + 30mg	30mg 15mg (dacă doza de 30mg nu este tolerată)

- În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucul de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menținându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

Tabelul 5. Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderați ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată (2 prize)
45mg +15mg	15mg +15mg
60mg + 30mg	30mg + 15mg

90mg + 30mg	45mg + 15mg
-------------	-------------

** Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranță la ajustarea inițială.*

5. Reacții adverse

- Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;
- Se recomandă informarea pacientului anterior inițierii tratamentului, cu privire la potențialele reacții adverse, frecvența apariției lor, impactul pe calitatea vieții și educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariția acestora.

Tabelul 6. Reacții adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

Tipul reacției adverse	Frecvența
Senzația de sete	44%
Poliuria	38%
Nocturia	29%
Polakiuria	23%
Polidipsia	10%
Citoliză hepatică	6%
Hipernatremie	4%
Sindrom de colestază	0.2%

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la benzazepină sau derivați de benzazepină ;
2. Valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan ;
3. Anurie;
4. Hipovolemie;
5. Hipernatremie;
6. Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete;
7. Sarcină ;
8. Alăptare;
9. Obstrucția necorectabilă a tractului urinar.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Hepatotoxicitate

- Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) și a bilirubinei totale anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni și 4 săptămâni după inițiere, apoi lunar timp de 18 luni și ulterior, la fiecare 3 luni;
- Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

- Nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienți cu cistoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);
- Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcție de valoarea transaminazelor, dinamica lor și a simptomelor (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia și aportul de apă

- Se recomandă consilierea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția senzației de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puțin 2-3L/zi), potențialelor reacții adverse asociate și a impactului asupra calității vieții;
- Se recomandă informarea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât și al nicturiei;
- Este necesară informarea cu privire la orarul de administrare al celei de a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;
- Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicație ce influențează aderența la tratament: implementarea unei diete hiposodate (<2g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan (mai ales a celei de a doua prize, daca nicturia este principala problemă);
- Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;
- Pacienții trebuie instruiți să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;
- Se recomandă monitorizarea regulată a greutateii corporale și a raportului seric creatinină/uree.

3. Hipernatremia

- Prezența hipernatremiei anterior inițierii tratamentului reprezintă o contraindicație de administrare a Tolvaptanului;
- Apariția hipernatremiei după inițierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creșterea aportului de apă și/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;
- Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.

4. Hiperuricemie

- Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie și risc de apariție a gutei prin scăderea excreției urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicație de oprire a medicamentului;
- Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

5. Patologie reno-urinară obstructivă

- Pacienții cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenție acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar și eventual evaluare ecografică.

VI. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienței Tolvaptanului asupra încetirii ratei de progresie a bolii. Deși, scăderea osmolalității urinare asociată cu prezența poliuriei și un nivel crescut al coceptinei serice ar putea reflecta aderența și răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).

La acest moment monitorizarea eficienței tratamentului se bazează pe evaluarea:

- ratei anuale de declin a RFG-e observată față de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an
- ratei de creștere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

Tabelul 7. Recomandări generale de monitorizare

Tip monitorizare	Criterii și mijloace	Periodicitate
Generală	Examen clinic complet Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne și simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută.	Inițial și la fiecare reevaluare
	Educare pacienți pentru monitorizare volum urinar și greutate corporale	Permanent
	Educare pacienți pentru monitorizare și raportare semne și simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie	Permanent
	Educare pacienți cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației	Permanent
Analize de laborator	Creatinină, RFG-e, acid uric, raport creatinină/uree	Inițial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la inițierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni și ulterior la fiecare 3 luni
	AST, ALT, bilirubină totală	
	Sodiu plasmatic	
	Hemogramă	Variabil, în funcție de stadiul BCR sau de situația clinică
	Examen de urină: sumar ,sediment, proteinurie/24h	La fiecare evaluare
Imagistică	Ecografie abdomino-pelvină	Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate
	IRM sau CT abdomino-pelvin nativ	La fiecare 3 ani

Abrevieri: RFG-e- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALT- alanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; IRM- imagistică prin rezonanță magnetică; CT- tomografie computerizată;

VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

1. Oprirea temporară:

- În cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor ≤ 2 ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creșterile semnificative (≥ 3 ori LSVN) și/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48-72h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT și AST se mențin < 3 ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare,

deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți;

- În contextul unor situații ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpirații profuze, aport limitat de lichide.
- Cu 24-48h anterior unei intervenții chirurgicale și reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;
- În situația creșterii creatininei serice cu $> 30\%$ din valoarea de bază.
- De menționat faptul că este obligatorie educarea pacienților cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației.

2. Oprirea definitivă:

- ALT sau AST > 8 ori LSVN;
- ALT sau AST > 5 ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;
- ALT sau AST > 3 ori LSVN și (BT > 2 ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR] $> 1,5$);
- ALT sau AST > 3 ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);
- Evoluția pacientului către BCR stadiul G5 (RFG $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$);
- Anafilaxie la administrarea medicamentului.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.”