

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ - ΚΥΡΙΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

2.1. Φάρμακα ενίσχυσης της δράσης των ινκρετινών (DPP-4 , αγωνιστές υποδοχέων GLP-1)

i. DPP-4 αναστολείς

Βασικά χαρακτηριστικά

Τα φάρμακα της κατηγορίας που κυκλοφορούν στη χώρα μας είναι: σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, αλογλιπτίνη και σαξαγλιπτίνη. Τα κύρια χαρακτηριστικά όσον αφορά στη δομή, τον μεταβολισμό και την οδό απέκκρισης παρουσιάζονται συνοπτικά και συγκριτικά στον πίνακα:

	Χημική δομή	Μεταβολισμός	Οδός απέκκρισης
Σιταγλιπτίνη	Βασίζεται σε β-αμινοξύ	Πρακτικά δεν μεταβολίζεται (ελάχιστη ηπατική CYP3A4 και CYP2C8)	Νεφρική (80% ως η μητρική ουσία)
Βιλδαγλιπτίνη	Κυανοπυρολιδίνη	Ηπατικός μεταβολισμός (ανεργός μεταβολίτης, δεν εξαρτάται από P450)	Νεφρική (22% μητρική ουσία, 55% μεταβολίτης)
Σαξαγλιπτίνη	Κυανοπυρολιδίνη	Ηπατικός μεταβολισμός (ανεργός μεταβολίτης, εξαρτάται από P450(CYP3A4/5))	Νεφρική (12-29% μητρική ουσία, 21-52% μεταβολίτης) κόπρανα (22%)
Λιναγλιπτίνη	Βασίζεται στην ξανθίνη	Δεν μεταβολίζεται	Χοληφόρα (>70% αμετάβλητα) <6% από τα νεφρά
Αλογλιπτίνη	Πυριμιδινοεδιόνη	Δεν μεταβολίζεται	Νεφρική (>70% αμετάβλητο)

Όλες χορηγούνται μία φορά την ημέρα, ανεξάρτητα του φαγητού (πριν ή μετά δρα το ίδιο) πλην της βιλδαγλιπτίνης που χορηγείται δυο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη αναστολή που επιτυγχάνεται καθώς και η αναστολή που παρατηρείται μετά από 24 ώρες φαίνεται πιο κάτω:

	Αναστολή ενζύμου (μέγιστη)	Αναστολή ενζύμου 24 ώρες μετά την τελευταία δόση
Σιταγλιπτίνη	97%	>80%
Βιλδαγλιπτίνη	95%	>80%
Σαξαγλιπτίνη	80%	70%
Λιναγλιπτίνη	80%	70%
Αλογλιπτίνη	90%	80%

Η σαξαγλιπτίνη δεν χορηγείται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και σε συνδυασμό με την έλλειψη κάποιου πλεονεκτήματος από τη χορήγηση της και την ύπαρξη αποτελεσματικών και ασφαλέστερων επιλογών η χορήγηση της δεν προτείνεται.

Η χορήγηση βιλδαγλιπτίνης απαιτεί τον έλεγχο των ηπατικών ενζύμων πριν την έναρξη της (δεν χορηγείται αν είναι $\times 3$ φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια).

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται με ασφάλεια και στη νεφρική νόσο. Για τα περισσότερα απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση το eGFR.

	Ήπια ($Cl_{cr} > 50$ ml/min)	Μέτρια ($Cl_{cr} : 30-50$ ml/min)	Σοβαρή ($Cl_{cr} < 30$ ml/min)	Τελικού σταδίου ΧΝΝ (ESPD)
Σιταγλιπτίνη (Januvia)	✓ 100 mg \times 1 ($Cl_{cr} > 45$ ml/min)	½ δόση	¼ δόση	¼ δόση
Βιλδαγλιπτίνη (Galvus, Jalra)	✓ 50 mg \times 2	NAI 50 mg		50 mg
Σαξαγλιπτίνη (Onglyza)	✓ 5 mg \times 1	½ δόση (2,5 mg)	½ δόση (2,5 mg)	OXI
Λιναγλιπτίνη (Trajenta)	✓ 5 mg \times 1	✓ 5 mg \times 1	✓ 5 mg \times 1	✓ 5 mg \times 1
Αλογλιπτίνη (Vipidia)	✓	½ δόση	¼ δόση	¼ δόση

Έχουν υπάρξει αναφορές πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων της κατηγορίας σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς της DPP-4.

Οι αρχικές ανησυχίες για αυξημένη πιθανότητα παγκρεατίτιδας φαίνεται ότι δεν ισχύουν και σε κάθε περίπτωση τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είναι αριθμητικά πολύ λίγα (επιβεβαιώνεται σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες).

Μηχανισμός δράσης

Η DPP-4 (**Διπεπτιδυλική Πεπτιδάση 4**) είναι ένα εκτοένζυμο (εξωκυττάριο ένζυμο που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και δρα εξωκυττάρια).

Βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη σε κύτταρα σε πολυάριθμες περιοχές: νεφρά, ήπαρ, αλλά και σε όλο το αγγειακό δίκτυο.

Έχει ειδικότητα υποστρώματος και διασπά ένα διπεπτίδιο από το αμινοτελικό άκρο πεπτιδίων στα οποία το προτελευταίο αμινοξύ είναι προλίνη ή αλανίνη.

Η (DPP-4 ή CD26) είναι ένα ομοδιμερές μεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης που υποδιαιρείται σε μια περιοχή που μοιάζει με προπέλα (proreler domain) και μια περιοχή με ιδιότητες υδρολάσης. Ως διπεπτιδάση διασπά διάφορα βιολογικά σημαντικά πεπτίδια ενώ δρα και ως υποδοχέας για την απαμινάση της αδενοσίνης (ADA), υποβοηθώντας τη διεγερση των T λεμφοκυττάρων.

Η DPP-4 είναι μία σερινική πρωτεάση της ενζυμικής οικογένειας των προ-λυλ-ολιγοπεπτιδασών που υπάρχει σε δύο μορφές: Συνδεδεμένη με τη μεμβράνη (ευρέως εκφραζόμενη) και διαλυτή.

Μεταξύ των πεπτιδίων που διασπά είναι και το GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο τύπου 1). Η αναστολή επομένως του ενζύμου αυξάνει τη δράση του ενδογενώς παραγόμενου GLP-1.

Η διάσπαση ενός διπεπτιδίου από το αμινοτελικό άκρο βιολογικά δραστικών πεπτιδίων όπως το GLP-1 ρυθμίζει (συνήθως αδρανοποιεί) τη δράση τους.

Παράλληλα, συν-μεσολαβεί με τον υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (TCR) την αναγνώριση των αντιγόνων που παρουσιάζονται από τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα.

Το ένζυμο εμπλέκεται στην ανοσολογική απάντηση και με έναν ακόμα μηχανισμό: Ρυθμίζει τα επίπεδα αδενοσίνης περικυτταρικά. Το ATP και το ADP μετατρέπονται σε AMP από το συνδεδεμένο με τη μεμβράνη CD39. Το AMP καταλύεται περαιτέρω από το CD73 και παράγει αδενοσίνη. Η αδενοσίνη αποδομείται από την απαμινάση της αδενοσίνης (ADA) που είναι συνδεδεμένη με το αγκυροβολημένο στη μεμβράνη DPP4. Η συσσώρευση αδενοσίνης καταστέλλει την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων.

Δεν φαίνεται πάντως επίδραση στη συχνότητα λοιμώξεων με τη χρήση των αναστολέων του ενζύμου DPP-4.

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 έφεραν δυο προβληματισμούς.

1^{ος}: Είναι αρκετά ειδικοί γιατί υπάρχουν πολλές πρωτεάσες στην ίδια κατηγορία με άλλες δράσεις (πχ DPP-8, DPP-9, FAP κ.ά).

2^{ος}: Η αναστολή της δράσης του ενζύμου αυξάνει τη δράση του GLP-1 αλλά επηρεάζει και τη δράση και άλλων υποστρωμάτων του ενζύμου (GIP, GLP-2, PYY, PACAP κ.λπ.).

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η σχετική ειδικότητα για το ένζυμο DPP-4 των αναστολέων που κυκλοφορούν.

Ένζυμο	Σιταγλυπτίνη IC ₅₀ (nM)	Βιλδαγλυπτίνη IC ₅₀ (nM)	Σαξαγλυπτίνη IC ₅₀ (nM)	Αλογλυπτίνη IC ₅₀ (nM)	Λιναγλυπτίνη IC ₅₀ (nM)
DPP-4	19	62	50	24	1
DPP-8	>2660	270	390	>14000	>40000
DPP-9	>5550	32	77	>14000	>10,000
QPP/ DPP-2	>5550	>100,000	>50000	>14000	>100,000
FAP	>5550	285	>4000	>14000	89
PEP	>5550	60000	-	>14000	>100,000

ii. GLP-1 αγωνιστές

Βασικά χαρακτηριστικά

Το ενδογενές GLP-1 διασπάται γρήγορα. Η φαρμακευτική αξιοποίηση της ινσουλινοεκκριτικής του δράσης έγινε με τη δημιουργία αναλόγων του μορίου του GLP-1 που αντιστέκονται στη γρήγορη αποδόμηση του. Τα φάρμακα αυτά είναι ενέσιμα και χορηγούνται 1 φορά ημερησίως (λιξισενατίδη, λιραγλουτίδη) ή μια φορά την εβδομάδα (ντουλαγλουτίδη, εξενατίδη LAR, σεμαγλουτίδη).

Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 ταξινομούνται με 3 διαφορετικούς τρόπους:

1^{ος} τρόπος: Σύμφωνα με το αν είναι ανάλογα του ανθρώπινου GLP-1 ή του πεπτιδίου exendin-4.

Στην πρώτη κατηγορία, των αναλόγων του ανθρώπινου GLP-1, υπάγονται οι: λιραγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη.

Στη δεύτερη κατηγορία των αναλόγων της εξενατίδης - exendin 4- (πεπτίδιο που ανευρίσκεται στο σάλιο της σαύρας *Glia Manster* με δράσεις παρόμοιες με το GLP-1) ανήκουν η εξενατίδη και λιξισενατίδη.

2^{ος} τρόπος: Διάρκεια δράσης/χορήγηση.

Γευματικοί/μικρής διάρκειας δράσης χαρακτηρίζονται οι: εξενατίδη (δυο φορές την ημέρα) και λιξισενατίδη (μια φορά στο κύριο γεύμα).

Μακράς δράσης: λιραγλουτίδη (μια φορά την ημέρα), σεμαγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη και εξενατίδη LR (μια φορά την εβδομάδα).

Οι λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη της εταιρείας Novo Nordisk ακολουθούν την ίδια στρατηγική στην παράταση της δράσης τους:

Η ακυλίωση των πεπτιδίων που χρησιμοποιεί η εταιρεία (σύνδεση με λιπαρά οξέα) μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κυκλοφορίας των θεραπευτικών πεπτιδίων με διάφορους μηχανισμούς.

➤ **Πρώτον, τα ακυλιωμένα πεπτίδια θα μπορούσαν να αυτοσυναρμολογηθούν** σε υπερμοριακές δομές λόγω των αμφιφιλικών τους χαρακτηριστι-

κών. Μόλις χορηγηθεί υποδόρια ένεση, το ακυλιωμένο πεπτιδίο δημιουργεί αυτόματα μια αποθήκη στο σημείο της ένεσης, οδηγώντας σε καθυστέρηση απορρόφηση σε συστηματική κυκλοφορία. Στην περίπτωση των ακυλιωμένων GLP-1 RA, π.χ. της λιραγλουτίδης μια παλμιτοποιημένη GLP-1 RA, θα μπορούσε να αυτοσυναρμολογηθεί σε εξα-, επτα- ή οκταμερή, ανάλογα με το pH και την ιοντική ισχύ.

- **Δεύτερον**, όταν το **ακυλιωμένο πεπτιδίο-μονομερές τελικά αποσυνδέεται από το ολιγομερές εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, δεσμεύεται αναστρέψιμα με την αλβουμίνη του ορού** με υδρόφοβες και ιονικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των λιπαρών οξέων και της αλβουμίνης. Η δέσμευση με τη λευκωματίνη παρέχει **στερεοχημική παρεμπόδιση ενζυμικής αποικοδόμησης** του ακυλιωμένου πεπτιδίου και **επιβραδύνει τη νεφρική του κάθαρση** λόγω του μεγάλου μεγέθους του συμπλόκου πεπτιδίου-λευκωματίνης.

Και στα δυο μόρια, λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη, στο αμινοξύ 26, μια λυσίνη, μέσω ενός συνδέτη (linker) συνδέεται ένα λιπαρό οξύ. Στη θέση 34 μια λυσίνη αντικαθίσταται και στα δυο μόρια από μια αργινίνη.

Στη σεμαγλουτίδη υπάρχει μια επιπλέον αλλαγή: η αλανίνη στη θέση 8 αντικαθίσταται από το 2-αμινοισιβουτυρικό οξύ και έτσι ανθίσταται στη διάσπαση από το DPP-4.

Ο συνδέτης στη λιραγλουτίδη είναι γλουταμικό οξύ και στη σεμαγλουτίδη είναι γλουταμικό οξύ με δισ-αμινοδιεθοξακετυλικό. Τέλος το λιπαρό οξύ είναι το παλμιτικό οξύ στη λιραγλουτίδη και ένα διοξύ 18 ατόμων άνθρακα στη σεμαγλουτίδη.

Η ντουλαγλουτίδη, χρησιμοποιεί τη στρατηγική σύντηξης με το τμήμα Fc της ανοσοσφαιρίνης IgG.

Η ντουλαγλουτίδη είναι **ομοδιμερές πεπτιδίο σύντηξης** συνδεδεμένο με δισουλφίδιο.

Το κάθε μονομερές αποτελείται από ένα τμήμα αναλόγου GLP-1 και μιας περιοχής IgG4 Fc.

Στο τμήμα αναλόγου GLP-1, το αμινοξύ αλανίνη στη θέση 8 αντικαθίσταται από Γλυκίνη για να αντισταθεί στην αποδόμηση από την DPP-4, και το αμινοξύ αργινίνη στη θέση 36 αντικαθίσταται από γλουταμικό οξύ για να αποφευχθεί η αλληλεπίδραση επιτόπου του μορίου με τα T-κύτταρα (μείωση της ανοσογονικότητας).

Η ενσωμάτωση του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG παρατείνει τον χρόνο κυκλοφορίας του πεπτιδίου μέσω διαφόρων μηχανισμών.

- **Πρώτον**, το τμήμα Fc δημιουργεί πρωτεΐνη με μεγαλύτερη διάρκεια *in vivo* χρόνου κυκλοφορίας μέσω των **αλληλεπιδράσεων του με FcRn** (ο νεογνικός υποδοχέας του Fc, ο οποίος συνδέεται με την ντουλαγλουτίδη όταν ενδοκυτταρώνεται μετά τη σύνδεση της με τον υποδοχέα GLP-1 και την προστατεύει από την αποδόμηση στα λυσοσώματα σε όξινο περιβάλλον ενώ με την εξω-

κυττάρωση του συμπλέγματος σε ουδέτερο pH απελευθερώνει την ντουλαγλουτίδη η οποία συνεχίζει να δρα.

- **Δεύτερον**, η σύντηξη με το τμήμα Fc **μειώνει τη νεφρική διήθηση των πεπτιδίων** αυξάνοντας το μοριακό τους βάρος, γεγονός ιδιαίτερα ευνοϊκό για τους GLP-1 RA που εξαλείφονται κυρίως από τα νεφρά.
- **Τρίτον**, η Fc σύντηξη μειώνει επίσης τη διάσπαση του GLP-1 από το DPP-4, πιθανώς λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης από το ογκώδες τμήμα της IgG.

Η ισχύς του GLP-1 RA μετά τη σύντηξη Fc είναι μια άλλη ανησυχία, γιατί η σύνδεση του ανάλογου GLP-1 με την περιοχή άρθρωσης IgG οδηγεί άμεσα σε σοβαρή απώλεια ισχύος, υποδεικνύοντας ότι ένα κατάλληλο διαχωριστικό είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της ισχύος.

Στην ντουλαγλουτίδη ένα διαχωριστικό τμήμα που περιλαμβάνει 16 αμινοξέα προστέθηκε μεταξύ του αναλόγου GLP-1 και του τμήματος Fc για την αποφυγή της απώλειας δραστηριότητας.

Η ντουλαγλουτίδη έχει παρατεταμένο χρόνο ημιζωής 4,7 ημέρες, επιτρέποντας τη χορήγηση μία φορά την εβδομάδα.

Η εξενατίδη LR ακολούθησε μια τεχνική κατασκευής μικροσφαιριδίων με βραδεία απελευθέρωσης της εξενατίδης.

Η **εξενατίδη** στην κλασική της μορφή έχει χρόνο ημισείας ζωής 2,4 ώρες και χορηγείται 2 φορές την ημέρα στα κύρια γεύματα (δεν χρησιμοποιούνται πια συχνά). Χορηγείται για ένα μήνα σε δόση 5 μg στα κύρια γεύματα (μία ώρα το μέγιστο πριν τα γεύματα) και με την προϋπόθεση να απέχουν μεταξύ τους 6 ώρες. Αλλιώς χορηγείται πρωί και βράδυ.

Αν γίνεται ανεκτή μετά από ένα μήνα αυξάνεται η δόση σε 10 μg πάλι πριν τα γεύματα. Χορηγείται σε eGFR >30 ml/min. Σε eGFR 30-50 ml/min παραμένουμε στη μικρή δόση.

Η **λσιξενατίδη** έχει χρόνο ημισείας ζωής 3 ώρες και χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν το πρωινό ή το κύριο γεύμα της ημέρας. Η δόση έναρξης είναι 10 μg πριν το κύριο γεύμα της ημέρας και αυξάνεται στη δόση των 20 μg ×1 μετά από 14 ημέρες. Χορηγείται σε eGFR >30 ml/min.

Η **λιραγλουτίδη** έχει χρόνο ημισείας ζωής 13 ώρες και χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα. Η επιλογή της ώρας χορήγησης καθώς και το αν είναι πριν ή μετά το φαγητό δεν σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα. Η δόση έναρξης είναι 0,6 mg ×1, αυξάνει στο 1,2 mg ×1 και φτάνει στη μέγιστη δόση του 1,8 mg ×1. Χορηγείται υποδορίως με πένες και βελόνες παρόμοιες με αυτές που χορηγείται και η ινσουλίνη. Η αύξηση γίνεται ανά 7-14 ημέρες. Στην έναρξη αλλά και κάθε φορά που η δόση αυξάνεται παρουσιάζονται συμπτώματα όπως ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία που συνήθως είναι παροδικά. Άλλα συμπτώματα από το γαστρεντερικό που είναι συχνά είναι η διάρροια ή η δυσκοιλιότητα. Αν δεν γίνονται ανεκτά επιστρέφουμε στην προηγούμενη δόση ή και διακόπτουμε

το φάρμακο. Μειώνονται τα συμπτώματα με τη λήψη μικρών γευμάτων, την αποφυγή λιπαρών γευμάτων, τη λήψη αντιόξινων και μετοκλοπραμίδης.

Χορηγείται και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (έως eGFR 15 ml/min). Χορηγείται και σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια (όχι όμως σε σοβαρή).

Η **ντουλαγλουτίδη** έχει χρόνο ημίσειας ζωής χορηγείται σε δόση 0,75 mg ή 1,5 mg μία φορά την εβδομάδα (OW). Η ημέρα χορήγησης πρέπει να είναι σταθερή, αλλά με δυνατότητα μετακίνησης της ώρας χορήγησης. Αν παραλειφθεί μπορεί να γίνει εντός των επομένων 3 ημερών. Αλλιώς χάνεται μια δόση, (δεν μπορεί δυο ενέσεις να έχουν διαφορά στον χρόνο χορήγησης μικρότερο από 72 ώρες).

Η δόση έναρξης είναι συνήθως μικρή για τουλάχιστον ένα μήνα μόνο σε ευάλωτους ασθενείς (π.χ. ηλικιωμένοι, νεφροπαθείς, με πολλές συνοσηρότητες) και αν δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες (παρόμοιες με της λιραγλουτίδης) αυξάνεται στη δόση 1,5 mg × OW. Στους περισσότερους γίνεται έναρξη με τη δόση του 1,5 mg άπαξ εβδομαδιαίως (OW). Χορηγείται σε eGFR >15 ml/min. Χορηγείται σε ηπατική ανεπάρκεια.

Οι παρενέργειες από το γαστρεντερικό και η αντιμετώπιση τους είναι παρόμοιες με της λιραγλουτίδης που αναφέρθηκαν ανωτέρω.

Η **εξενατίδη LR** σε δόση 2 mg χορηγείται μία φορά την εβδομάδα. Η εξενατίδη απαιτεί τη χρήση συστήματος υποδόριας χορήγησης που δεν είναι απλό στη χρήση (απαιτεί πολύ καλή ανάδευση του χορηγούμενου διαλύματος).

Η ημέρα χορήγησης πρέπει να είναι σταθερή, αλλά με δυνατότητα μετακίνησης της ώρας χορήγησης. Αν παραλειφθεί μπορεί να γίνει εντός των επομένων 3 ημερών. Αλλιώς χάνεται μια δόση (δεν μπορεί δυο ενέσεις να έχουν διαφορά στον χρόνο χορήγησης μικρότερο από 72 ώρες). Η χορήγηση της σε άτομα με νεφρική νόσο επιτρέπεται αν το eGFR είναι >30 ml/min.

Η χορήγηση της υποδόρια συνοδεύεται συχνά από τοπικές αντιδράσεις (σηματισμός υποδόριου οζιδίου, κνησμός κ.λπ.) για τις οποίες πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής.

Οι παρενέργειες από το ΓΕΣ είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν ήδη αναφερθεί για τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας.

Η σεμαγλουτίδη χορηγείται επίσης μία φορά την εβδομάδα. Το στυλό χορήγησης είναι εύκολο στη χρήση και παρόμοιο με το στυλό χορήγησης Flexpen της εταιρείας Novo Nordisk που χρησιμοποιείται και στις νεότερες ινσουλίνες Tresiba, FiAsp. Η πένα χορήγησης της δόσης 0,25 mg και της δόσης 0,5 mg περιέχει 1,34 mg φαρμάκου σε 1,5 ml διαλύματος. Η πένα χορήγησης της δόσης 1 mg περιέχει 4 mg σε 3 ml διαλύματος.

Η δόση της 0,25 mg (0,19 ml του διαλύματος της αντίστοιχης πέννας) χορηγείται μια φορά την εβδομάδα για ένα μήνα. Η δόση αυξάνεται στη δόση του 0,5 mg πάλι μια φορά την εβδομάδα. Υπάρχει η δυνατότητα να αυξηθεί η δόση μετά από ένα μήνα στη μέγιστη δόση 1 mg πάλι άπαξ εβδομαδιαίως. Η δόση 0,25 mg δεν αποτελεί θεραπευτική δόση συντήρησης.