

THC: tetrahydrocannabinol (=dronabinol); CBD: cannabidiol; 11-OH-THC: primaire actieve metaboliet THC

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stott C ea. Springerplus 2013;2:236. doi: 10.1186/2193-1801-2-236	cannabis oromucosaal + ketoconazol	THC: ↑Cmax 1.3x en ↑AUC 1.8x 11-OH-THC: ↑Cmax 3.1x en ↑AUC 3.6x CBD: ↑Cmax 2.0x en ↑AUC 1.9x Regime: 1-malig 4 verstuivingen THC/CBD spray (in totaal 10.8 mg THC en 10 mg CBD) op dag 5 met of zonder ketoconazol 1dd 400 mg op dag 1-5; 11 gezonde mannen.	3A
SPC Sativex 15-03-19. N.B. niet in de handel in NL ► zie Stott 2013	cannabis oromucosaal + ketoconazol	THC: ↑Cmax 1.2x en ↑AUC 1.8x 11-OH-THC: ↑Cmax 3x en ↑AUC 3.6x CBD: ↑Cmax 2x en ↑AUC 2x	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Sativex 15-03-19.	cannabis oromucosaal + CYP3A4-remmers	Nieuwe dosistitratie is mogelijk nodig bij starten of stoppen van gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ritonavir, claritromycine) wordt gestart of gestopt tijdens behandeling met Sativex.
Ministerie VWS – Bureau voor Medicinale Cannabis. Informatie voor medische en farmaceutische beroepsbeoefenaren september 2019 https://www.cannabisbureau.nl/arts-en-apotheker/documenten/brochures/2018/02/26/samenvatting-van-de-productkenmerken	cannabis + remmers	Vanwege het grote first-pass effect in de lever zijn vooral bij orale toediening van cannabis farmacokinetische interacties denkbaar met geneesmiddelen die evenals THC door CYP2C9 en CYP3A4 worden afgebroken. Geneesmiddelen met remmende eigenschappen op deze isoenzymen zijn macroliden (m.n. claritromycine en erytromycine), antimycotica (itraconazol, fluconazol, ketoconazol en miconazol), calciumantagonisten (m.n. diltiazem en verapamil), HIV-proteaseremmers (m.n. ritonavir), amiodaron en isoniazide. Het gelijktijdig gebruik van bovengenoemde enzymremmende geneesmiddelen kan de biologische beschikbaarheid van tetrahydrocannabinol vergroten en daarmee de mogelijkheid van extra bijwerkingen.

Opmerkingen

Wergroep Interacties & MFB's 26-11-2020: actie Ja, met name vanwege risico spiegelstijging. Bovendien vaak een alternatief mogelijk voor ketoconazol.

Stockley's: -

PubMed (overige sterke remmers van de standaardlijst): -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	26 november 2020

Cannabidiol (CBD) + Ketoconazol

B

7-OH-CBD = 7-hydroxy-cannabidiol, een actieve metaboliet van CBD

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stott C. Springerplus 2013;2:236. gebruikt bij M7232A	cannabis oromucosaal + ketoconazol	CBD: ↑C _{max} 2.0x en ↑AUC 1.9x Regime: 1-malig 4 verstuivingen THC/CBD spray op dag 5 met of zonder ketoconazol 1dd 400 mg op dag 1-5; 11 gezonde mannen.	3A

Overig	Stof	Effect
Spc Epidyolex	CBD + ketoconazol UGT-remmers	Ketoconazol niet genoemd. CBD is substraat voor UGT1A7, UGT1A9 en UGT2B7. Er zijn geen formele onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd voor CBD in combinatie met UGT-remmers. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat het remmers zijn van deze UGT's. Dosisverlaging van CBD en/of de remmer kan nodig zijn bij combinatie.
Patsalos PN. Epilepsia 2020;61:1854-68. bron: trial number 17074 (GW Research Ltd. Data on file)	CBD + itraconazol	CBD: steady-state ITC did not affect CBD exposure following a single dose of CBD: ↑AUC 5%, C _{max} 1%; 7-OH-CBD: ↑C _{max} 6%, AUC _{tau} 17%; 7-COOH-CBD: ↑C _{max} = 0%, AUC _{tau} 12%; clearance of CBD, and t _{1/2} of CBD and both metabolites, were unaffected by ITC. Regime: CBD (Epidyolex) 750 mg on Days 1 and 15, ITR 400 mg on Day 8 and 200 mg QD on Days 9-21; healthy adults. Auteurs: potent CYP3A4 or CYP2C19 inhibition with ITC (and FLU) did not markedly impact CBD exposure in a clinically important manner. These data suggest that various metabolic pathways other than via CYP2C19 and CYP3A4 are involved in the metabolism of CBD, including other CYP-mediated pathways and conjugations via UGT enzymes. Coadministration with moderate or strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C19 may cause small increases in CBD plasma concentrations, as CBD is metabolized by both enzymes. The clinical relevance of these small increases is unknown; however, they are unlikely to be clinically relevant.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-23: Ja/Ja; discussie, effect niet te verklaren, niet logisch dat oromucosaal wel ↑CBD geeft en oraal niet, je verwacht een groter effect bij oraal dan bij oromucosaal; daarom besluit indirect bewijs cannabis *oromucosaal* (↑CBD 2x)(Stott 2013) weegt zwaarder dan 'geen effect' itraconazol op *oraal* CBD (Patsalos 2020); alleen ketoconazol koppelen (obv analogie met data bij oromucosale toediening) en niet andere CYP3A4-remmers (itraconazol heeft geen effect). Advies: vermijd combinatie.

Stockley: -

PubMed: niets op ketoconazol behalve Stott 2013; 1 hit op voriconazol: Zaccara G. Epileptic Disord 2021;23:229-56. Review: voriconazole might be predicted to increase levels of CBD. → GIC: dit wordt niet verder onderbouwd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Patsalos 2020 - Figure 2B

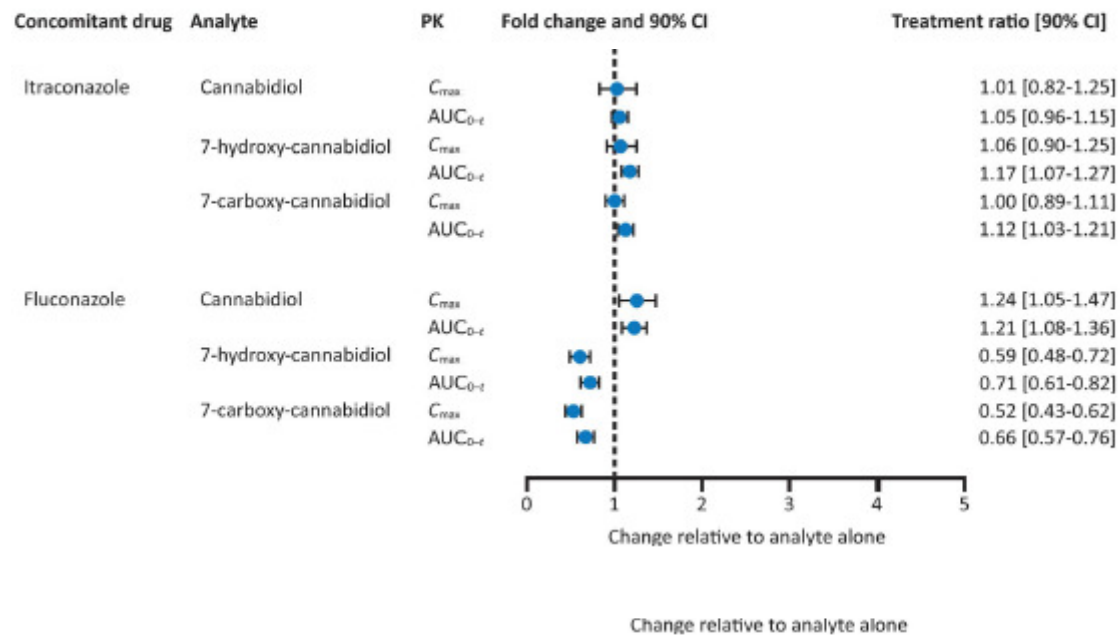


FIGURE 2 Treatment ratios with 90% confidence intervals (CIs) for the effect of (A) cannabidiol (CBD) on exposure to midazolam and 1'-hydroxymidazolam in healthy volunteers and (B) rifampicin, itraconazole, or fluconazole on exposure to CBD, 7-hydroxy-cannabidiol, and 7-carboxy-cannabidiol in healthy volunteers (PK population; GW Research Ltd. Data on file). AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve up to time t , where t is the last point with a concentration above the lower limit of quantification; C_{max} , maximum observed plasma concentration; PK, pharmacokinetics