

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ben-Menachem E. CNS Drugs 2020;34:661-672. Clinicaltrials.gov: NCT02607891. all changes in exposure are expressed as the dose-normalized geometric mean (CV%) day 26 to day 1 ratio.	valproaat + CBD	- valproaat ↓ Cmax met 13% en AUC met 17% - metaboliet 4-ene-VPA ↓Cmax met 23% en AUC met 30%. Bijwerking: veelal diarree; 1 patient staakte CBD door hypertransaminasemie. Regime: valproaat stabiele dosis, gem. 1115 mg/dag, CBD (Epidyolex) 20 mg/kg/dag dag 12-26 en vervolgens een 10-dagen dose-escalatie periode; studie (phase II, two-arm, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled), 20 patienten op valproaat. Auteurs: CBD did not cause clinically important changes in the pharmacokinetics of valproate or 4-ene-VPA.	3B
Patsalos PN. Epilepsia 2020;61:1854-68. bron: trial number 17074 (GW Research Ltd. Data on file) CBD: 20 mg/kg/d; 10-d uptitration; 14-d maintenance VPA: stable median dose of 1115 mg/d STP: stable median dose of 625 mg/d Vrijw CBD: 750 mg BID (20 mg/kg/d for a 75-kg subject); 0- to 10-d uptitration; 6- to 26-d maintenance CLB: 5 mg BID for 23-34 d VPA: 500 mg BID for 7-17 d STP: 750 mg BID for 7-17 d	valproaat + CBD	patienten: getallen en regime als Ben-Menachem vrijwilligers: geen effect CBD op steady state valproaat; plasma concentrations 4-ene-VPA were below the limit of quantification, probably reflecting the lack of sensitivity of the assay. Andersom geen effect VPA op CBD, en (vrijwel) geen effect op 7-OH-CBD (↓Cmax met 3% en AUC met 22%) en 7-COOHCBD (↓Cmax met 25% en AUC met 32%). Regime vrijwilligers: VPA 500 mg 2dd dag 7-17, CBD 750 mg 2dd (optitreren 10 dagen, onderhoud op dag 6-26); 77 vrijwilligers. Auteurs: combination of CBD and VPA did not cause clinically important changes in the pharmacokinetics of either drug, or 2-propyl-4-pentenoic acid. VPA caused small increases in exposure to CBD metabolites. Dose adjustments are not likely to be necessary when CBD is combined with VPA.	3A
Spc Epidyolex	valproaat + CBD	↑incidentie van verhoging transaminase-enzymen en van diarree en een verminderde eetlust.	1B
Spc Depakine	valproaat + CBD	Bijwerking leverletsel bij 1-10% ('vaak'), zelden ernstige leverbeschadiging, soms met fatale afloop. Combinatie met verschillende anticonvulsieve therapieën verhoogt het risico op leverbeschadiging, vooral bij jonge kinderen. Combinatie met CDB verhoogt de incidentie van verhoging van de transaminase-enzymen. In klinische onderzoeken zijn bij 19% van de patiënten ALAT-waarden van hoger dan 3x de bovengrens van normaal gemeld. Advies: bij combi met andere anticonvulsiva die hepatotoxisch kunnen zijn, waaronder CBD, dient de lever te worden gecontroleerd indien van toepassing en dient een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling te worden overwogen als er sprake is van significante afwijkingen van de leverparameters	1B

Overig	Stof	Effect
Spc Epidyolex	CBD + valproïnezuur	Valproïnezuur: als transaminasenwaarden klinisch significant stijgen, moet CBD en/of gelijktijdig valproaat bij alle patiënten worden verminderd of stopgezet, totdat een herstel van de verhoogde transaminasenwaarden wordt waargenomen.
	CBD + div. anti-epileptica	CBD icm met AED's moet onder regelmatig medisch toezicht worden bijgestuurd en de patiënt moet worden gecontroleerd op bijwerkingen. Daarnaast moet overwogen worden de plasmaconcentraties te monitoren.
Morrison G. Clin Pharmacol Drug Dev 2019;8:1009-31.	valproïnezuur + CBD	-valproaat: no clinically relevant effect on valproate exposure was observed; the point estimates for the geometric mean ratio C_{max} 1.01 and AUC 0.99. -4-ene-VPA metabolite: all plasma concentrations were below the limit of quantification, probably reflecting the lack of sensitivity of the assay (data not shown). Andersom, CBD/metabolieten: no effect of valproate; there were no important changes in the overall exposure to CBD, with ratio C_{max} 0.74 and AUC 1.05. There were also no obvious effects on the exposure to the active metabolite 7-OH-CBD or to 7-COOH-CBD. Regime: valproaat 500 mg 2dd, CBD 750 mg 2dd, beiden een keer bij steady state en naar effect andere middel gekeken; studie (phase 1, open-label, pharmacokinetic) met 2x12 vrijwilligers. Auteurs: CDB had no relevant effect on the PK of valproate; although a limitation of the study is that only total valproate levels were analyzed when it would have been interesting to measure free valproate because valproate is highly protein bound. No clinically relevant changes were observed in the PK of CBD when coadministered with valproate. "Increases in liver transaminases are more common in patients who are taking cannabidiol with valproate (which is associated with hepatotoxicity) than in those who are not."

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's: actie Nee. Bij start CBD moet je sowieso transaminasen monitoren. En effect is additie 1+1=2 en niet synergie 1+1=3 (zoals bij VPA+penems). Cannabis ook koppelen.

Stockley: -

PubMed: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	8 april 2024