

Clobazam + Cannabidiol (CBD)

M 8366A

N-CLB: N-desmethyclobazam (actieve metaboliet)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
VanLandingham KE. J Clin Pharmacol 2020;60:1304-13. Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02565108.	clobazam + CBD	Effect CBD gemeten in ratio dag 33:dag 1 - clobazam (CLB): ratio Cmax 1.0 en AUC 1.1 → geen interactie - N-CLB: ratio Cmax 2.2 en AUC 2.6. Bijwerkingen in 3 patiënten, oa rash, diarrhea, sedatie; deze verdwenen na dosisverlaging CBD. Regime: CLB 10-20 mg/dag, CBD (Epidyolex) of placebo op dag 2-33, CBD opgetitreerd dag 2-11 tot 10 mg/kg/dag 2dd, CBD direct na CLB; studie (phase 2, double-blind, placebo-controlled), 14 patiënten met ongecontroleerde epilepsie op CLB stabiele doses. Mechanisme: waarschijnlijk remt CBD CYP2C19.	2-3B
Morrison G. Clin Pharmacol Drug Dev 2019;8:1009-31. Clobazam + Cannabidiol (n = 12) Cannabidiol + Clobazam (n = 15)	clobazam + CBD	- clobazam (CLB): ratio Cmax en AUC 1.2 → klein effect - N-CLB: ratio Cmax en AUC 3.4. andersom ↑7-OH-CBD Cmax 1.7 en AUC 1.5; vrijwel geen effect op CBD of 7-COOH-CBD. Regime: clobazam 5 mg 2dd, CBD (Epidyolex) 750 mg 2dd, beiden een keer bij steady state en naar effect andere middel gekeken; studie met 12 resp. 15 vrijwilligers. Auteurs: a bidirectional DDI was noted, resulting in increased exposure to the active metabolites of both drugs. The 3.4-fold increase in N-CLB suggests that dose reduction may be considered for clobazam when administered with CBD.	3A
Patsalos PN. Epilepsia 2020;61:1854-68. bron: trial number 17074 (GW Research Ltd. Data on file)	clobazam + CBD	- <i>patiënten</i>, stabiel op CLB: geen effect CBD op CLB, ↑N-CLB AUC 2.6x en Cmax 2.2x Regime: CBD (Epidyolex) 20 mg/kg/dag (optitreren 10d, onderhoud 21 dagen), CLB stabiele dosis ≥ 20 mg/dag; 20 patiënten. - <i>vrijwilligers</i>: ↑CLB AUC en Cmax met 20%, ↑N-CLB AUC en Cmax 3.4x Regime: CLB 5 mg 2dd ged. 23-34 dagen, CBD 750 mg 2dd (optitreren 10 dagen, onderhoud op dag 6-26); 77 vrijwilligers (??)	3B
Geffrey AL. Epilepsia 2015;56:1246-51.	clobazam + CBD	- CLB: ↑ level 60 ± 80% (95% CI [-2-91%] at 4 weeks); - N-CLB: ↑ level 500 ± 300% (95% CI [+90-610%] at 4 weeks); systemic exposure increased by 2- to 3-fold >50% afname seizures bij 9 van 13 kinderen (70%). Effecten hielden aan tijdens CBD, ook al werd de CBD dosis verlaagd bij 10 van 13 kinderen (77%) . Bijwerkingen bij 10 van 13 kinderen (77%), maar werden beter na dosisverlaging CLB. Regime: CLB, start CBD (5 mg/kg/dag, optitreren elke week tot 25 mg/kg/dag) gedurende 4-8 weken; studie met 13 kinderen met refractaire epilepsie op CLB and CBD. Auteurs: CBD is a safe and effective treatment of refractory epilepsy in patients on CLB; monitoring of CLB and N-CLB levels is necessary for clinical care of patients concomitantly on CLB and CBD.	2-3B

Spc Epidyolex Spc Clobazam Sandoz	clobazam + CBD	effect bij vrijwilligers: ↑ desmethyloclobazam 3-4x door CBD, waarschijnlijk door remming CYP2C19, zonder effect op clobazam; tevens ↑7-OH-CBD AUC met 47%; bij combinatie stijgt de incidentie van somnolentie en sedatie in vergelijking met placebo.	2B
--------------------------------------	----------------	---	----

Overig	Stof	Effect
Spc Epidyolex Spc clobazam Sandoz	clobazam + CBD	overweeg dosisverlaging clobazam igv sedatie of somnolentie bij combinatie met CBD.
Spc clobazam Sandoz	clobazam	wordt voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C19 gemetaboliseerd tot N-desmethyloclobazam. N-desmethyloclobazam wordt voornamelijk door CYP2C19 gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-N-desmethyloclobazam. De metaboliet N-desmethyloclobazam heeft een farmacologische activiteit van 20-100% ten opzichte van clobazam.
TDM Monografie Clobazepam en Clonazepam op www.tdm-monografie.org .	clobazam	Clobazam has a large therapeutic window. There is no clear concentration-effect relationship. Given the wide variation in clearance of clonazepam, determination of serum concentrations may be useful. Determination of the plasma concentration of clobazam is recommended during dose titration, for special indications, and solving the following problems: Drug interactions (and Monitoring therapy adherence / Adequate dosing and a lack of response or insufficient response / Suspicion of overdose / Therapeutic dosing and side effects / Impaired renal function or impaired liver function).

Opmerkingen

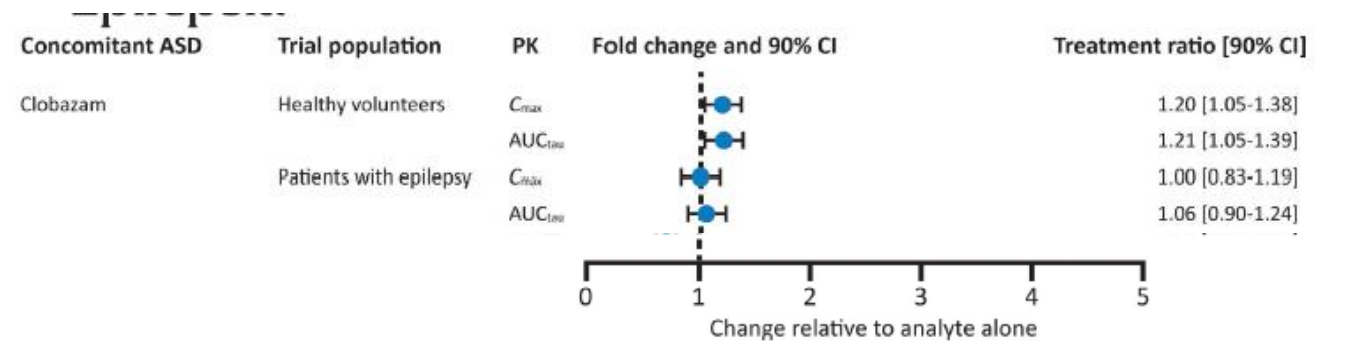
Werkgroep Interacties & MFB's: advies algemeen overweeg monitoring spiegels; bij clobazam waarschuwen voor extra sedatie. TDM monografie clobazam opzoeken, gaat waarschijnlijk vooral om relatie spiegel-toxiciteit en niet zozeer om relatie spiegel-effect. Cannabis ook koppelen.

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	8 april 2024

Patsalos 2020 - Figure 3.



Stiripentol + Cannabidiol (CBD)

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Morrison G. Clin Pharmacol Drug Dev 2019;8:1009-31.	stiripentol + CBD	↑stiripentol Cmax 1.3x, AUC 1.6x; andersom ↓7-OH-CBD exposure met 29% en 7-COOH-CBD met 13%. Regime: stiripentol 750 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: CBD coadministration resulted in a slight increase in stiripentol exposure, but this is unlikely to be clinically relevant. No clinically relevant changes were observed in the PK of CBD when coadministered with stiripentol.	3A
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.	stiripentol + CBD	↑stiripentol Cmax 1.17x en AUC 1.3x Bijwerking: diarree; 1 patient staakte CBD door rash. Regime: stiripentol stabiele dosis, gem. 625 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), 35 patienten op stiripentol. Auteurs: clinical relevance of the increase in exposure is unknown; patients receiving CBD and stiripentol should be monitored for adverse reactions as individual patient responses may vary.	3B
Patsalos PN. Epilepsia 2020;61:1854-68. bron: trial number 17074 (GW Research Ltd. Data on file)	stiripentol + CBD	↑stiripentol AUC 1.3x en Cmax 1.17x (patienten) en ↑ AUC 1.55x en Cmax 1.28x (vrijwilligers). Andersom geen effect stiripentol op CBD, en (vrijwel) geen effect op 7-OH-CBD (↓Cmax en AUC met 29%) en 7-COOHCBD (↓Cmax en AUC met 13%) Regime patienten: CBD (Epidyolex) 20 mg/kg/dag (optitreren 10d, onderhoud 14 dagen), stiripentol stabiele dosis 625 mg/dag; 20 patienten. Auteurs: there was a small increase of exposure to stiripentol by CBD. STP had no effect on CBD exposure but led to minor decreases in exposure to CBD metabolites.	3A
Spc Epidyolex	stiripentol + CBD	vrijwilligers: getallen als Morrison & Patsalos patiënten: getallen als Ben-Menachem & Patsalos	2A

Overig	Stof	Effect
Spc Epidyolex	stiripentol + CBD	klinisch belang van deze resultaten is niet onderzocht. Controleer op bijwerkingen.
	CBD + div. anti-epileptica	CBD icm met AED's moet onder medisch toezicht worden bijgestuurd en worden gecontroleerd op bijwerkingen. Daarnaast moet overwogen worden de plasmaconcentraties te monitoren.
Spc Diacomit	stiripentol + CBD	CBD/cannabis niet genoemd.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's: zie A.

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A	

Brivaracetam + Cannabidiol (CBD)

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Klotz KA. Epilepsia 2019;60:e74-e77. doi: 10.1111/epi.16071.	brivaracetam + CBD	↑ brivaracetam met 95-280% na start CBD bij 5 patiënten; lichte bijwerkingen bij 2 patiënten, bij 1 is de dosis brivaracetam verlaagd. Auteurs: one possible mechanism contributing at least partially to increasing BRV level is the inhibition of CYP2C19 by CBD.	2B
Spc Briviact	brivaracetam + CBD	beperkte klinische gegevens wijzen erop dat CBD de plasmablootstelling van brivaracetam kan verhogen, mogelijk door CYP2C19-remming. Het klinische belang hiervan is echter niet zeker. In-vitro-gegevens duiden erop dat brivaracetam een laag interactiepotentieel heeft. De belangrijkste afbraakroute van brivaracetam is via CYP-onafhankelijke hydrolyse. Een tweede afbraakroute gaat via hydroxylatie gemedieerd door CYP2C19.	0-

Overig	Stof	Effect
Spc Epidyolex	CBD + div. anti-epileptica	Brivaracetam niet genoemd. 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.

Opmerkingen

Stockley: - PubMed -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		