

Epidyolex - riktlinjer för behandling

Epidyolex, generiskt namn cannabidiol (CBD)

Nu godkänt av LMV att skriva ut Epidyolex på vanligt recept enligt undantagshantering (OBS! ej förmåns berättigad) vid diagnoserna Dravets syndrom, Tuberös Skleros Complex (TSC) och Lennox-Gastauts syndrom för patienter ≥ 2 års ålder. Insättning bör ske i samråd med epileptolog på Universitetskliniken. I nuläget bör Epidyolex endast övervägas vid dessa diagnoser med terapiresistenta och frekventa tonisk-kloniska anfall och/eller drop-attacker med efterföljande trauma. Vid insättning följs nedanstående schema för att kunna utvärdera effekt och biverkningar. Effekten ska utvärderas efter tre månaders användning och Epidyolex bör sättas ut om anfallsreduktionen är mindre än 50%.

FÖRE INSÄTTNING

- För att utvärdera effekt av Epidyolex behövs en god anfallsmonitorering innan insättning.
- Tag noggrann anfallsanamnes: beskriv barnets olika anfallstyper och be vårdnadshavare göra en noggrann **anfallsregistrering under fyra veckor** före insättning. Sammanfatta i journalen antal anfall per dag el vecka.
- Ta **blodstatus, ASAT, ALAT, totalbilirubin och plasmakoncentrationer** av alla samtidiga antiepileptika.

DOSERING

- Epidyolex: Barn och ungdomar ≥ 2 års ålder: Ge initialt 5 mg/kg/d (2,5 mg/kg x 2). Öka varje eller varannan vecka med 5 mg/kg/d till maximalt 20 mg/kg/d (10 mg/kg x 2). Det bör således ta minst fyra veckor för att uppnå denna dos. Stanna innan dess om anfallsförbättring eller om biverkningar.
- Ges oralt två gånger/dag. Föda kan påverka så bör tas antingen i samband med mat eller fastande men gör likadant varje dag.
- Om patienten står på clobazam bör dosen sänkas 50% pga interaktion där clobazam och dess aktiva metabolit ökar mycket kraftigt (se stycke Interaktioner nedan!). Clobazam koncentration kan bestämmas på kemlab i Lund.

UPPFÖLJNING

- Om står på valproat: risk leverpåverkan! tag ASAT/ALAT varannan vecka till en början!
- Efter 4 v behandling: Tag **blodstatus, ASAT, ALAT, totalbilirubin och plasmakoncentration** av samtidiga antiepileptika.

- Telefonkontakt efter 4 v: hur är effekt, finns biverkningar? Kolla då plasma-konc av samtida AED + justera v.b. doser. Se nedan om vilka AED som interagerar! Påminn om anfallskalender!
- Mottagningsbesök efter (2-)3 månader. Föräldrar ska ha med sig ifylld anfallskalender för senaste 4 veckor före återbesöket så bedömning av anfallsreduktion kan göras.
- Tag **blodstatus, ASAT, ALAT och plasmakoncentration** av samtida antiepileptika innan 3-månaders återbesök, därefter vid behov.

BIVERKNINGAR

- Leverpåverkan med ökning av ASAT, ALAT. Inträffar oftast under de första 2 månaderna. Riskfaktorer: samtidig användning av framförallt valproat samt i mindre utsträckning av clobazam och vid höga doser av Epidyolex. Informera patienten om symtom på leverpåverkan!
- Trötthet och somnolens vanligt. Dosrelaterade, kommer ofta tidigt under behandling, ökad risk om samtidig användning av clobazam.
- Nedsatt aptit, diarré, kräkningar, viktnedgång.
- Överkänslighetsreaktioner, hudutslag.
- Status epilepticus finns.

Biverkningar likartade för patienter med Lennox-Gastaut syndrom, TSC och Dravets syndrom och också mellan pediatrika och vuxna patienter.

VIKTIGA INTERAKTIONER

Metaboliseras i levern, av bland annat CYP 3A4 och CYP 2C19 och flera UGT-enzymmer. Kan hämma CYP 3A4, CYP 2C8 och CYP 2C9, och CYP 2C19.

Förändrade plasmakoncentrationer eller risk för detta

- Clobazam Ökad peak plasma-konc. av clobazam och kraftigt ökad av aktiva metaboliten N-desmetylclobazam (ökar 2-5 faldigt!) → kraftigt ökad effekt av clobazam! Clobazam måste därför sänkas vid start av Epidyolex, förslagsvis med 50%. Omvända förhållandet gäller också (bidirectional interaction!): clobazam ger ökad peak plasma-konc av aktiva cannabidiolmetaboliter!!
- Everolimus/Sirolimus ↑ konc (CYP 3A4)
- Topiramid tydligt ↑ konc (CYP 2C9 och 2C19-substrat)
- Rufinamid ↑ konc
- Stiripentol lätt ↑ konc
- Zonisamid lätt ↑ konc, visat bara på vuxna
- Diazepam möjligen ↑ konc (CYP 2C19-substrat)
- Lorazepam möjligen ↑ konc (UGT2B7-substrat)

Oförändrade plasmakoncentrationer

- Midazolam och clonazepam (clonazepam metaboliter stiger men är inaktiva).
- Valproat, karbamazepin, ethosuximid, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, perampanel, fenobarbital, fenytoin, vigabatrin.
- OBS! Valproat-konc påverkades ej! Däremot påtagligt ökad risk att i kombination med epidyolex ge leverpåverkan (i en studie 4/14 barn).

Interaktioner mellan Epidyolex och antiepileptika: Gaston TE et al Epilepsia 2017; 58:1586-1592.

FARMAKOKINETIK

Peak plasma-cannabidiol-koncentration sker ca 2-5 timmar efter oralt intag. Halveringstid lång!, cirka 56-61 timmar. Metaboliseras i lever och tarm via enzymssystem, se ovan. Om nedsatt leverfunktion ska dosen reduceras men i dessa fall bör man överväga om man ska behandla med detta läkemedel! Vid nedsatt njurfunktion behövs ej dosjustering.

UTSÄTTNING

Epidyolex bör inte sättas ut abrupt då detta kan öka anfallsfrekvens och risk till status epilepticus. Bör sättas ut gradvis, i kliniska studier skedde utsättning under 10-dagarsperiod men om ej biverkningar bättre göra det under ca 1 månad.

ÖVRIGT

I kliniska studier har 20 mg/kg per dag visat bättre effekt än 10 mg/kg per dag men högre incidens av biverkningar.

2022.01.12 Arbetsgruppen för epilepsi inom Svensk Neuropediatrik förening (SNPF)