

Epidyolex - riktlinjer för behandling

Epidyolex, generiskt namn cannabidiol (CBD)

Epidyolex är godkänt av Läkemedelsverket som tilläggsbehandling i kombination med klobazam vid diagnoserna Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom för patienter ≥ 2 års ålder. Epidyolex är numera också godkänt som tilläggsbehandling för Tuberös skleros Complex (TSC) av den Europeiska Läkemedelsmyndigheten. Studierna som ligger till grund för godkännandena visar effekt mot anfall definierade som atoniska, toniska, kloniska och tonisk-kloniska anfall, samt mot droppattacker (atoniska, toniska och tonisk-kloniska anfall med risk för fall och skada).

Vid dagens datum kan Epidyolex inte förskrivas med läkemedelsförmån eftersom Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) har avslagit tillverkarens förmåsansökan som en följd av bedömd bristande kostnadseffektivitet. Vid förskrivning av Epidyolex behöver beslut därför först tas på regionnivå om eventuell undantagshandling med lokal subvention.

SNPFs arbetsgrupp för barnpilepsi rekommenderar att förskrivning av Epidyolex tills vidare endast bör övervägas i enstaka undantagsfall med särskilda skäl och då i dialog med barnneurolog på regionens universitetssjukhus. Vid insättning följs nedanstående schema för att kunna utvärdera effekt och biverkningar. Effekten ska utvärderas efter tre månaders användning och behandlingen med Epidyolex bör endast fortsättas om anfallsreduktionen är minst 30% och bedöms ha betydande kliniskt värde.

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 samtida 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 samtidiga 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 samtidiga 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)
- Topiramat: 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, perampnel, 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.

2022.10.17 Arbetsgruppen för epilepsi inom Svensk Neuropediatrik förening (SNPF)

