



VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Bupropion för depression

Antalet personer med svår depression varierar i Europa. Enligt forskning åren 1990, 2005 och 2010 uppskattas 4,4 % av befolkningen ha svår depression. I en studie bland patienter med svår depression var majoriteten kvinnor (70,8 %). Riskfaktorer för svår depression är patientens bakgrund, kön, diet, fetma och situation i arbetslivet. Behandling av svår depression innefattar mediciner, psykoterapi och elektrokonvulsiv behandling.

Depression kan vara bidragande orsak till självmord, hjärtsjukdom och demens hos äldre patienter. Enligt en studie var förhöjt blodtryck, astma, typ 2-diabetes, ångestsyndrom, alkoholberoende och nikotinberoende de mest vanliga tillstånd i samband med svår depression. De mest vanliga bidragande dödsorsakerna hos patienter med depression var kronisk obstruktiv lungsjukdom, typ 2-diabetes, förmaksflimmer, lunginflammation och katarakt.

Bupropion för rökavvänjning

23 % av vuxna (15 år och äldre) rökte dagligen i Europa år 2010. Fler män än kvinnor röker i Europa. Nikotinberoende rökning kan höra samman med hög koffeinkonsumtion, regelbundet drogbruk, självmordsförsök och med grundskoleutbildning eller lägre utbildningsnivå. En forskning visade att flickor vars mödrar hade rökt under graviditeten hade större sannolikhet att uppleva tobaksbegär. Inget betydande samband hittades hos pojkar. Rådgivning och/eller medicinering kan användas som hjälp för att sluta röka. Tillgängliga medicineringar i Europa är nikotinersättningsbehandling, bupropion och vareniklin. Det har uppskattats att globalt orsakade tobak 5,1 miljoner dödsfall år 2004, vilket betyder nästan ett av åtta dödsfall bland vuxna över 30 år. Vanliga rökningrelaterade sjukdomar är kronisk bronkit, emfysem och hjärtattack.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Bupropion för depression

- I den första av två identiska studier med 576 individer var bupropion XL (150–300 mg/dag) statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo beträffande den primära parametern, dvs. ändring från startpunkt i skalan för mätning av depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)). Effekten av bupropion XL var i denna studie likadan jämfört med venlafaxin.
- I en annan studie med 591 individer hittades ingen betydande skillnad mellan bupropion XL och placebo beträffande den primära parametern, ändring från startpunkt i totala MADRS-poäng, fast statistiskt signifikant effekt observerades för venlafaxin.
- I en studie med 274 vuxna med svår depression och minskad nivå av belåtenhet, intresse och energi var bupropion XL statistiskt signifikant bättre än placebo beträffande den primära parametern, dvs. ändring från startpunkt i skalan för mätning av depression [Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)]. Statistisk signifikans hittades också i en rad andra sekundära mått.
- Bupropion SR har visat sig ha jämförbar effekt med andra antidepressiva (sertralin, fluoxetin och paroxetin) i kontrollerade polikliniska studier på upp till 16 veckor.

Bupropion för rökavvänjning

I studier har bupropion visat sig vara effektiv hos patienter som är motiverade att sluta röka. Det primära effektivitetsmättet i dessa studier var rökstopp på fyra veckor. Detta är internationellt allmänt accepterat som kriterium för hjälpmedel för rökavvänjning.

- Bupropion 300 mg var effektivast i en studie.
- I en annan studie var bupropion SR effektivare än nikotinplåster och bupropion SR kombinerat med nikotinplåster ledde till större effektivitet än någondera behandlingsformen separat.
- Hos patienter som hade randomiserats att få Zyban i en studie på upp till 52 veckor tog det i genomsnitt längre tid innan återfall jämfört med patienter som fick placebo.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Trots att vissa patientgrupper exkluderades från kliniska studier med bupropion har dessa patienter exponerats för bupropion under de 25 år som bupropion varit på marknaden med tanke på den omfattande marknadstäckningen. Inga stora skillnader beträffande bupropions effekt förväntas bland grupper som har depression eller som röker.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Krampanfall	Krampanfall är sällsynta (hos färre än 1 av 1 000 behandlade patienter) och risken är dosrelaterad. Även om kramperna försvinner efter att behandlingen med denna medicin upphör, kan det att man haft krampanfall påverka patientens körkort och/eller förmåga att använda maskiner. Patienten kan också skada sig under krampanfallet.	Det är viktigt att följa instruktionerna i bipacksedeln. Detta innebär att endast ta den mängd som ordinerats (inte mera) och att inte dela tabletten. Det instrueras också att patienten inte ska ta denna medicin under vissa omständigheter, t. ex. om patienten haft tidigare krampanfall. Det är också viktigt att berätta för läkaren vilka andra mediciner patienten tar, eftersom vissa andra mediciner i kombination med denna kan öka risken för krampanfall.
Allergiska reaktioner	Vissa personer är allergiska mot denna medicin. Allergi kan innebära röd hud eller utslag (såsom nässelutslag), blåsor eller kliande bulor (knölar) på huden. Mer allvarliga allergier innebär ovanligt pipande andning, andningssvårigheter, kollaps eller svimning.	Olika allergiska reaktioner beskrivs i bipacksedeln. Om en allergisk reaktion misstänks ska patienten sluta ta denna medicin och utan dröjsmål kontakta läkare.
Förhöjt blodtryck	Denna medicin kan orsaka förhöjt blodtryck. Risken är större hos patienter som också använder nikotinplåster för rökavvänjning.	Läkare kan mäta patientens blodtryck innan behandlingen påbörjas och tidvis under behandlingen.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive varför anses det vara en eventuell risk)
Minskat antal blodceller: röda blodkroppar (anemi), vita	Det finns endast några rapporterade fall av minskat antal blodceller under behandling med denna medicin. Om dessa fall

Risk	Vad är känt (inklusive varför anses det vara en eventuell risk)
blodkroppar (leukopeni) och trombocyter (trombocytopeni)	berott på denna medicin är för tillfället oklart.
Akut slutenvinkelglaukom/förhöjt ögontryck	Vissa antidepressiva läkemedel kan öka ögontrycket (tillståndet kallas glaukom, framför allt är det fråga om akut slutenvinkelglaukom). Brådskande medicinsk behandling av akut slutenvinkelglaukom behövs för att förebygga permanenta synskador. Det är ändå för tillfället oklart om det är denna medicin som orsakar akut slutenvinkelglaukom.
Oregelbunden hjärtrytm	Vissa mediciner kan öka risken för oregelbunden hjärtrytm och i vissa sällsynta fall kan den oregelbundna rytmen leda till dödsfall. Det finns rapporterade fall av mer allvarlig form av oregelbunden hjärtrytm i samband med överdos av denna medicin. Dessa farliga typer av oregelbunden hjärtrytm har inte för tillfället konstaterats uppstå med korrekta medicindoser.
Dödsfall	Det finns rapporterade dödsfall efter överdos av denna medicin, framför allt i samband med överdos av andra mediciner och/eller olagliga droger.
Självordsförsök och självmordstankar	<p>Denna medicin används som antidepressiv medicin och också som hjälpmedel för rökavvänjning.</p> <p>Svår depression kan leda till självmordstankar och självmordsförsök. Det tar tid innan största delen av antidepressiva börjar verka och innan patienten återhämtar sig, de som vårdar patienten är instruerade att följa upp patientens beteende, framför allt i tidigt skede av behandlingen och vid dosändringar av den antidepressiva medicineringsen.</p> <p>Det är också känt att rökare som minskar på rökandet eller som slutar röka kan ha självmordstankar. Detta beror på avtagande nikotinhalt och det är svårt att skilja mellan avtagande nikotinhalt och eventuell biverkning av denna medicin.</p>
Psykologiska effekter och effekter på nervsystemet när denna medicin används för rökavvänjning	Det uppstår psykologiska effekter och effekter på nervsystemet som beror på avtagande nikotinhalt i kroppen när en rökare försöker sluta röka. Dessa innebär känsla av nedstämdhet och självmordstankar, rastlöshet, hätskhet och andra onormala känslor. Det är svårt att skilja mellan avtagande nikotinhalt och eventuella biverkningar av denna medicin.
Kardiovaskulära missbildningar hos barn vars mamma har tagit denna medicin under graviditet	Det har rapporterats kardiovaskulära missbildningar hos barn vars mamma har tagit denna medicin under graviditet. Det har inte påvisats om missbildningen berott på denna medicin eller på följande orsaker:

Risk	Vad är känt (inklusive varför anses det vara en eventuell risk)
	<ul style="list-style-type: none">• Dessa missbildningar har också rapporterats i sådana fall när modern inte har behandlats med denna medicin.• När en medicin orsakar en missbildning finns det ofta ett mönster. Det finns inget mönster för denna medicin; rapporterade fall är olika slags malformationstyper. Avsaknaden av mönster gör det svårt att bedöma om orsaken har varit denna medicin.
Medicineringsmisstag	<p>Patienten som blivit ordinerade denna medicin får bipacksedeln med medicinen. Den innehåller information för att begränsa risken för biverkningar inklusive mer allvarliga typer av dem, såsom kramper.</p> <p>Det finns ändå fall där instruktionerna inte har följts. Det instrueras exempelvis att tabletten ska sväljas hel och inte delas eller tuggas. Att krossa tabletten lösgör de aktiva substanserna snabbare och ökar risken för kramper.</p>
Cancerrisk	<p>Fram till nu har de inte konstaterats någon förhöjd cancerrisk i samband med behandling med denna medicin. Myndigheterna och medicintillverkarna övervakar alla mediciner regelbundet för att se om det finns en förhöjd risk för cancer.</p>
Låg salthalt (natrium) i kroppen	<p>Vissa typer av medicin (inklusive vissa antidepressiva) påverkar natriumhalten i kroppen. För närvarande har det inte konstaterats att denna medicin skulle ha en sådan effekt, men rapporterade låga natriumhalter följs upp under rutinmässig granskning av läkemedelssäkerheten.</p>

Återstående information

Ej tillämplig.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för bupropion kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har speciella villkor eller begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning. Fullständig information av dessa villkor och nyckelbudskap av utbildningsmaterial har publicerats av Europeiska läkemedelsverket. I Fimeas webbtjänst finns länkar till dessa läkemedelshandlingar. Implementering av ytterligare riskminimeringsåtgärder beror ändå på överenskommelsen mellan tillverkaren och den nationella läkemedelsmyndigheten i medlemslandet.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

Medicineringsmisstag

Ytterligare riskminimeringsåtgärder
<p>Mål och motivering</p> <p>Medicineringsmisstag till följd av förvirring pga. olika bupropionformer.</p> <p>Utbildning av yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården angående olika bupropionformer för att minimera risken för medicineringsmisstag.</p> <p>Mål och motivering:</p> <p>Att patienter och yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården ska förstå risken för förväxling mellan olika bupropionformer och ändamålsenlig riskhantering för att minimera risken för att detta skulle ske.</p> <p>Förslag till åtgärder:</p> <p>Utbildningsmaterial för yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården att ges till behandlande läkare och apotekspersonal, materialet innehåller information om:</p> <ul style="list-style-type: none">– Bupropion XR-tablett (VOXRA) tas en gång per dag för behandling av depression. Den ska skiljas från depottabletter som innehåller bupropion och som också är tillgängliga i Europa som:<ul style="list-style-type: none">– WELLBUTRIN SR som tas två gånger per dag för behandling av depression.– ZYBAN som tas två gånger per dag som hjälpmedel för rökavvänjning.– VOXRA, WELLBUTRIN SR och ZYBAN innehåller alla samma aktiva substans (bupropionhydroklorid) och ska inte tas samtidigt.– Bupropion XR-tabletten/VOXRA ska sväljas hel och inte krossas eller tuggas.– Den maximala dygnsdosen av bupropion-depottabletter ska inte överskridas.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Bupropion är godkänt för depression och rökavvänjning inom EU. Det finns inga planer att genomföra effektstudier efter godkännande för försäljning eller att utveckla bupropion för behandling av andra medicinska tillstånd. Studier för att undersöka eventuella säkerhetsfrågor sammanfattas i tabellen nedan.

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status planerade, påbörjade	Planerat datum för interim- och slutresultat planerade, påbörjade
Kan data från sociala medier användas för att erbjuda meningsfulla synpunkter gällande missbruk eller oändamålsenligt bruk av bupropion? (Genomförbarhet undersökning)	Att bestämma om man via sociala medier kan identifiera potentiella fall av missbruk eller oändamålsenligt bruk av bupropion för att komplettera existerande informationskällor om missbrukspotential.	Missbrukspotential beträffande bupropion	Protokollet finns i EU-PAS-registret, datainsamling påbörjades 24.1.2015. Pågående	Sammanställning av slutrapport om studien Q1 2016
Studie för datainsamling i sociala medier	Att undersöka nyttan av olika webbplatser och forum eller populationer för att identifiera intressanta fall.			
Icke-interventionsstudie				
Kategori 3	Att beskriva och karaktärisera intressanta inlägg under denna genomförbarhetsundersökning.			
En randomiserad, dubbelblind, aktiv och placebokontrollerad fas 4-multicenterstudie för att uppskatta	Att karaktärisera neuropsykiatrisk säkerhetsprofil för vareniklin och bupropion genom att uppskatta skillnaderna	Neuropsykiatriska negativa händelser	Pågående	Planerad inlämning av slutrapport år 2017

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status planerade, påbörjade	Planerat datum för interimis- och slutresultat planerade, påbörjade
<p>neuropsykiatrisk säkerhet och effekt beträffande behandling på 12 veckor med vareniklintartrat (1 mg två gånger per dag) och bupropionhydroklorid (150 mg två gånger per dag) för rökavvänjning hos individer med och utan tidigare psykiska störningar.</p> <p>Klinisk interventionsstudie</p> <p>Kategori 3</p>	<p>jämfört med placebo beträffande frekvens av primära neuropsykiatriska negativa händelser som endpoint hos personer med eller utan diagnostiserad psykiatrisk störning.</p> <p>Att karaktärisera neuropsykiatrisk säkerhetsprofil för vareniklin och bupropion genom att uppskatta skillnaderna jämfört med placebo i dessa subpopulationer (kohort).</p>			
<p>PRJ2215: Utvärdering av missbruk av bupropion 2004–2011 (Epidemiologisk studie)</p> <p>Kategori 3</p>	<p>Att undersöka nivån av bupropionmissbruk, inklusive andra administreringsvägar än via munnen, i USA. Övervakningsdata från Drug Abuse Warning Network (DAWN) användes för att granska undersökningsperioden 2004–2011.</p>	<p>Missbruk av bupropion</p>	<p>Slutförd</p>	<p>Juni 2014</p>
<p>ZYB117211: Frekvensen av kardiovaskulära negativa</p>	<p>Syftet med denna undersökning var att jämföra frekvensen av</p>	<p>Kardiovaskulära händelser</p>	<p>Slutförd</p>	<p>Juni 2014</p>

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status planerade, påbörjade	Planerat datum för interimis- och slutresultat planerade, påbörjade
händelser i kontrollerade kliniska studier med bupropion för rökavvänjning (Meta- analysstudie) Kategori 3	kardiovaskulära negativa händelser mellan grupper som fått Zyban- behandling och kontrollgrupper i tidigare slutförda kliniska randomiserade studier beträffande rökavvänjning.			
Studie WEUKSTV1113: Cancerrisk hos patienter som exponerats för bupropion Epidemiologisk studie Kategori 2	Att jämföra cancerfrekvensen hos patienter som exponerats för bupropion med patienter som exponerats för andra antidepressiva	Karcinogenitet	Slutförd	Mars 2010
i3-studie: Bupropion under gravitet och prevalensen av kardiovaskulära och svåra medfödda missbildningar Epidemiologisk studie Kategori 3	Att uppskatta prevalensen av alla medfödda missbildningar och framför allt kardiovaskulära missbildningar hos nyfödda vars mammor tagit bupropion under gravitetens första trimester.	Medfödda kardiovaskulära missbildningar	Slutförd	2006
Omanalys av i3- studie: Bupropion under gravitet och prevalensen av kardiovaskulära och svåra	Att klassificera bupropionkohorten från den ursprungliga studien enligt de mammor som fick bupropion endast	Medfödda kardiovaskulära missbildningar	Slutförd	2010

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status planerade, påbörjade	Planerat datum för interimis- och slutresultat planerade, påbörjade
medfödda missbildningar Epidemiologisk studie Kategori 3	<p>under första trimestern (alltså buprion som monoterapi under första trimestern) och enligt de nyfödda vars mammor endast fick bupropion eller bupropion med något annat antidepressivum under första trimestern (alltså bupropion som mono- eller polyterapi under första trimestern).</p> <p>Kvarhålla de två jämförelsekohorterna i den ursprungliga studien (mammans bruk av bupropion utanför första trimestern och bruk av andra antidepressiva under första trimestern), men klassificera dem i subgrupper monoterapi och mono- eller polyterapi.</p> <p>Erbjuda en förteckning över specifika kardiovaskulära defekter och gruppering av dessa bland kohorterna ovan</p>			

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status planerade, påbörjade	Planerat datum för interimis- och slutresultat planerade, påbörjade
	<p>med input från specialist inom barnkardiologi.</p> <p>Kalkylera prevalensen av specifika kardiovaskulära defekter/grupper bland kohorterna ovan.</p> <p>Kalkylera justerad oddskvot för specifika kardiovaskulära defekter/grupper och i de fall där antalet tillåter klassificera kohorterna enligt mammans medicinering som uppskattats vara teratogen.</p>			
<p>Exponering för bupropion under första trimestern i förhållande till risk för hjärtfel</p> <p>Epidemiologisk studie</p> <p>Kategori 3</p>	<p>Att undersöka om det finns ett samband mellan bupropion och förhöjd risk för vissa hjärtfel, mer specifikt kammarseptumdefekt och defekter i vänstra utflödeskanalen (behandlas som en grupp), aortakoarktation och hypoplastiskt vänsterhjärta.</p>	<p>Medfödda kardiovaskulära missbildningar</p>	<p>Slutförd</p>	<p>November 2012</p>

Version 1
5.10.2015

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Studie WEUKSTV1113 (Cancerrisk hos patienter som exponerats för bupropion) var ett villkor för godkännandet av försäljning.