



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2148670 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.04.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.11.23
(86)	Europeisk søknadsnr:	08749016.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.03
(30)	Prioritet	2007.04.23 EP 07008218
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland
(72)	Oppfinner	LANGE, Claudia, Kühlwetterstrasse 1, 40239 Düsseldorf, Tyskland ROMBOUT, Ferdinand, Termaar 5, NL-6343 CL Klimmen, Nederland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Titring av tapentadol
(56)	Anførte publikasjoner	US-B1- 6 339 105 B1, WO-A-03/035053 B1, WEBER ET AL: "(312/776)" JOURNAL OF PAIN, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 7, no. 4, April 2006 (2006-04), page S3, XP005820532 ISSN: 1526-5900, RUOFF G E: "SLOWING THE INITIAL TITRATION RATE OF TRAMADOL IMPROVES TOLERABILITY" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 19, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 88-93, XP000869656 ISSN: 0277-0008, TZSCHENTKE T M ET AL: "Tapentadol hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, noradrenaline reuptake inhibitor." DRUGS OF THE FUTURE, vol. 31, no. 12, December 2006 (2006-12), pages 1053-1061, XP002438122 ISSN: 0377-8282, KLEINERT ET AL: "(773)" JOURNAL OF PAIN, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 7, no. 4, April 2006 (2006-04), page S44, XP005820730 ISSN: 1526-5900

Tittel: Titrering av tapentadol**Beskrivelse****OPPFINNELSENS OMRÅDE**

- 5 Oppfinnelsen angår et doseregime for administrering av smertestillende tapentadol, fortrinnsvis som en doseform med forlenget frisetting. Doseregimet oppnår den ønskede smertestillende effekt og reduserer eller forsinker forekomsten av bivirkninger.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

- 10 Tapentadol (CG5503), med kjemisk navn $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl})\text{-fenol}$, er et syntetisk, sentralvirkende smertestillende middel som er virkningsfullt for behandling av moderate til moderat alvorlige akutte eller kroniske smerter. Forbindelsen kan benyttes som fri base eller dens farmasøytisk akseptable salter og solvater. Fremstilling av den frie basen er kjent fra
- 15 EP-A 693 475. Farmasøytiske formuleringer som sikrer forsinket frisetting av tapentadol, er kjent fra WO 03/035053.

- Pasienter som opplever akutte eller kroniske smerter, behøver et smertestillende terapeutisk regime som er både virkningsfullt og vel tolerert. Begge de to tradisjonelle kategoriene av smertestillende midler, dvs. opioider og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID-er), er virkningsfulle, men forbundet med potensielt alvorlige bivirkninger. Bekymringer rundt toleranse og avhengighet begrenser anvendelsen av narkotiske stoffer som morfin og kodein til behandling av akutte eller kroniske smerter. Pasienter på kronisk NSAID-behandling risikerer alvorlige gastrointestinale symptomer, herunder ulcerasjon og blødning som
- 20 anslagsvis medfører inntil 20 000 dødsfall per år.

- Et alternativ til dette dilemmaet er tapentadol, et NSAID-fritt smertestillende middel som er indisert til behandling av moderate til alvorlige smerter.

- 30 Tapentadol er et sentralvirkende, smertestillende utprøvningspreparat med dobbelt virkemåte bestående av agonisme for μ -opioidreseptor (MOR) og inhibering av reopptak av norepinefrin (NE). Tapentadols effekt, sikkerhet og farmakokine-

tiske profil indikerer at legemiddelet kan være nyttig for behandling av både akutte og kroniske smerter.

5 Tapentadols aktivitet er uavhengig av metabolsk aktivering og hviler på en enkelt enantiomer som enkelt krysser blod-hjerne-barrieren. Tapentadol viser således en hurtig begynnende virkning etter administrering. Biotransformasjonen av tapentadol ved metabolske enzymer medfører deaktivering, dvs. tapentadol har ingen aktive metabolitter, og den metabolske hovedveien for eliminering er fase II-glukuronidering. Fase I-biotransformasjoner slik som hydroksylering og N-demetylering spiller bare en underordnet rolle i tapentadols metabolske skjebne. 10 På grunn av den underordnede involvering av fase I-metabolske veier har tapentadol et lavt potensial for legemiddel-legemiddel-interaksjoner og interindividuell variabilitet (jf. Tzschentke T. M. et al. Tapentadol Hydrochloride. Drugs of the Future 2006, 31, 1053-1061; Evans W. E., Relling. M. V. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapies. Science 1999, 286, 15 487-491).

Tapentadol er vel tolerert, men plagsomme bivirkninger slik som somnolens kan forekomme, f.eks. under start av behandling, hvilket kan føre til tidlig seponering av behandlingen. De hyppigst rapporterte bivirkningene under kliniske utprøvinger av tapentadol er forbundet med sentralnervesystemet (f.eks. somnolens, ørhet/vertigo, hodepine) og mage-tarm-kanalen (f.eks. forstoppelse, kvalme, oppkast) (jf. Weber H. et al, Journal of Pain 2006, 7, S3; Kleinert R. et al. Journal of Pain 2006. 7, 44). 20

Forekomst av somnolens er særlig bekymringsfullt, siden legemiddelindusert somnolens kan ha en negativ effekt på aktiviteter i hverdagen og gjøre det fysisk vanskeligere for pasienter med kroniske smerter å fungere. "Livskvaliteten" kan rammes av dette. 25

En rekke konsepter for å begrense forekomsten av bivirkninger er kjent i teknikken. For eksempel kan spise- og drikkevaner, legemiddelformuleringer og/eller administreringsveier endres. Videre kan et andre legemiddel administreres samtidig med, før eller etter det aktuelle legemiddelet for å undertrykke bivirkningene. Men disse tiltakene kan føre til at pasienten ikke tar de foreskrevne legemidlene ved at pasienten for eksempel tvinges til å endre sitt vanlige levesett. Vide- 30 35

re opplever mange pasienter det som ubehagelig og uhygiensk å endre administreringsmåte fra for eksempel oral til rektal. At pasienten i mindre grad tar de foreskrevne legemidlene, kan føre til avslutning av en nødvendig legemiddelbehandling.

5

Det er en gjenstand for den foreliggende oppfinnelse å forbedre tapentadols tolerabilitet under smertebehandling, fortrinnsvis kroniske smerter, særlig for å redusere somnolensfrekvensen, én av de hyppigst rapporterte bivirkningene, samt andre bivirkninger, uten å redusere effekten av forbindelsen og uten å føre til at pasienten i mindre grad tar de foreskrevne legemidlene.

10

US 6 339 105 beskriver et regime for administrering av tramadol.

Ovenstående formål løses ved gjenstanden for patentkravene.

15

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse angår et legemiddel omfattende

- minst én administreringsenhet **A** inneholdende dose **a** med tapentadol og
- minst én administreringsenhet **B** inneholdende dose **b** med tapentadol, hvor dose **a** < dose **b**

20

til anvendelse under smertebehandling, hvor nevnte minst én administreringsenhet **A** administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, og hvor nevnte minst én administreringsenhet **B** administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall.

25

Fortrinnsvis anvendes tapentadol til fremstilling av et legemiddel, hvor dose **a** med tapentadol administreres under et første administreringsintervall og dose **b** med tapentadol administreres under et andre administreringsintervall etter nevnte første administreringsintervall, hvor dose **a** < dose **b**, til smertebehandling.

30

Det er overraskende nok påvist at tapentadols tolerabilitet kan forbedres ved at behandlingen startes ved en komparativt lav dose med tapentadol, og ved at dosen økes gradvis ifølge et titreringsregime.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

5 Figur 1, 2, 3 og 4 viser foretrukne utførelsesformer for legemiddelet ifølge oppfinnelsen i form av gjennomtrykkspakninger.

Figur 5 og 6 viser effekten av titrering av tapentadol med forlenget frisetting (PR) på forekomst av somnolens i kliniske utprøvinger (eksempel E-1 og E-2 vs. komparativt eksempel C-1 og C-2).

10 Figur 7 illustrerer skjematisk et foretrukket titreringsregime for tapentadol med forlenget frisetting (PR).

Figur 8 viser effekten av titrering av oksykodon med kontrollert frisetting (CR) på forekomst av somnolens i kliniske utprøvinger (eksempel E-1 vs. komparativt eksempel C-1).

15 Figur 9 A/B viser en matematisk analyse av fordelingen av serumkonsentrasjoner av tapentadol (ng/ml) etter administrering i komparative kliniske utprøvinger (komparativt eksempel C-1 og C-2).

20 Figur 10 A/B viser en matematisk analyse av fordelingen av serumkonsentrasjoner av tapentadol (ng/ml) etter administrering i kliniske utprøvinger ifølge oppfinnelsen (eksempel E-1 og E-2).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Definisjoner

25 Betegnelsen "tapentadol" er som benyttet heretter beregnet på å omfatte (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol, dets farmasøytisk akseptable salter og solvater derav. Egnede farmasøytisk akseptable salter omfatter salter av uorganiske syrer, slik som saltsyre (tapentadol HCl), hydrobromsyre og svovelsyre, og salter av organiske syrer, slik som metansulfonsyre, fumarsy-

re, maleinsyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, acetylsalisylsyre, nikotinsyre, aminobenoin-syre, α -liponsyre, hippursyre og asparaginsyre. Det foretrukne saltet er hydro-kloridsalt.

5

For spesifikasjonens formål angår doser med tapentadol den frie basen. Når et farmasøytisk akseptabelt salt anvendes i stedet, må dets dose således tilpasses den frie basens tilsvarende dose. En dose på "200 mg" vil for eksempel si en mengde på 200 mg fri base eller en hvilken som helst tilsvarende mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat tilsvarende 200 mg fri base (f.eks. cir-
ka 233 mg av hydrokloridet). Med mindre noe annet uttrykkelig er angitt, er do-
ser "per administrering", ikke "per dag".

10

Anvendelse av tapentadol til fremstilling av et legemiddel for smertebe-handling

15

Tapentadol er indisert til behandling av moderate til alvorlige akutte og kroniske smerter.

20

Kliniske studier har vist at tapentadol med forlenget frisetting er en virkningsfull behandling for kroniske ledd smerter (artrose i hoften eller kneet) og lumbago. Det er også indikasjoner på at tapentadol med forlenget frisetting er nyttig for behandling av kroniske kreft smerter og kronisk smertefull diabetisk perifer nevropati (DPN). Videre har kliniske studier vist at tapentadol med umiddelbar fri-
setting er nyttig for behandling av akutte tann smerter, akutte smerter etter bu-
nionektomi og akutte smerter etter buk kirurgi. Videre ser aktuelle studier nær-
mere på akutte smerter etter hofteutskiftning, akutte smerter etter abdominal
hysterektomi (smerter i innvollene) og akutte smerter hos pasienter som venter
på leddutskiftning.

25

30

Tapentadol er vel tolerert, men plagsomme bivirkninger kan forekomme under start av behandling med tapentadol. Disse bivirkningene kan føre til tidlig sepo-
nering av tapentadolterapi.

35

Titring av et terapeutisk middel benyttes av og til av utøvende klinikere til å begrense bivirkninger forbundet med sentralvirkende midler slik som antidepressiva og antikonvulsive midler. Selv om titring kan begrense bivirkningene for-

bundet med et bestemt middel, kan det også forsinke utløsning av effekten av middelet.

5 Det er for eksempel rapportert at langsom titrering av legemiddelet tramadol reduserer hyppigheten av visse bivirkninger slik som ørhet, kvalme og oppkast (Ruoff G. E., Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability. Pharmacotherapy 1999, 19, 88-93). Men denne studien viste også at hyppighe-

10 ten av somnolens ikke ble vesentlig redusert ved langsom titrering av tramadol. Denne spesifikke farmakologiske virkemåten ved tramadol er sannsynligvis basert på dets unike egenskaper, særlig dets racemiske art, dets aktiverende me-

15 tabolske vei og antallet aktive metabolitter, endringen av det relative bidraget fra de enkelte metabolittene til legemiddelets samlede effekt over tid, dets virkemekanisme for hemming av 5-HT-reopptak og lignende. Resultatene fra Ruoff et al. støtter forestillingen om at det fortsatt er vanskelig å beregne hvorvidt

bivirkninger i sin alminnelighet kan være påvirket av titrering av legemidler, eller hvorvidt en bestemt bivirkning kan være påvirket.

20 Det er nå påvist at start av tapentadolterapi ifølge et titreringsregime begrenser bivirkninger forbundet med tapentadol, særlig somnolens, samtidig som den terapeutiske effekten opprettholdes, hvilket fører til en større tolerabilitet for legemiddelet under terapi.

25 Det er overraskende nok påvist at særlig bivirkninger som er forbundet med sentralnervesystemet, slik som somnolens, kan begrenses ved titrering ifølge oppfinnelsen. Når det gjelder bivirkninger forbundet med mage-tarm-kanalen, er titrering av tapentadol ifølge den foreliggende oppfinnelse også fordelaktig.

30 Videre er det overraskende nok påvist at ved slutten av et langvarig doseregime er forekomsten av milde til moderate abstinenssymptomer etter seponering av legemiddelet vesentlig færre enn ved andre opioider, slik som oksykodon. Det er således liten indikasjon på behovet for gradvis seponering av legemiddelet (nedadgående titrering) ved slutten av det samlede doseregimet.

Et første aspekt av oppfinnelsen angår et legemiddel omfattende

35 • minst én administreringsenhet **A** inneholdende dose **a** med tapentadol og

- minst én administreringsenhet **B** inneholdende dose **b** med tapentadol, hvor dose **a** < dose **b**

5 til anvendelse under smertebehandling, fortrinnsvis av kronisk smerte, hvor nevnte minst én administreringsenhet **A** administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, og hvor nevnte minst én administreringsenhet **B** administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall.

10 For spesifikasjonens formål kan en "administreringsenhet" være sammensatt av en enkelt doseform eller av en gruppe av doseformer. Med andre ord omfatter administreringsenhet **X** n_x doseformer, hvor n_x er et heltall ≥ 1 .

15 Når $n_x = 1$, omfatter administreringsenhet **X** en enkelt doseform. Når $n_x > 1$, omfatter administreringsenhet **X** en gruppe av doseformer som tilpasses og er beregnet på å bli administrert samtidig. I denne konteksten betyr ikke "samtidig" nøyaktig på samme tid, men omtrent på samme tid, f.eks. innen en periode på opptil fem minutter, fortrinnsvis opptil ett minutt. For eksempel kan en administreringsenhet inneholdende 200 mg tapentadol være enten en enkelt doseform ($n_x = 1$) inneholdende hele mengden tapentadol (200 mg) eller en gruppe av doseformer ($n_x > 1$), f.eks. to doseformer ($n_x = 2$) hver inneholdende 100 mg tapentadol; eller, f.eks. tre doseformer ($n_x = 3$) hvorav to inneholder 50 mg tapentadol hver og hvorav en inneholder 100 mg tapentadol: eller f.eks. fire doseformer ($n_x = 4$) hver inneholdende 50 mg tapentadol.

25 Følgelig kan administrering av dose **x** av tapentadol oppnås enten ved administrering av administreringsenhet **X** sammensatt av en enkelt doseform inneholdende dose **x** av tapentadol eller ved administrering av administreringsenhet **X** sammensatt av en gruppe av n_x doseformer (hvor $n_x > 1$), hvor hele nevnte gruppe av n_x doseformer inneholder dose **x** av tapentadol, hvilken gruppe av n_x doseformer er tilpasset og beregnet på å bli administrert samtidig.

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen anvendelsen av tapentadol for fremstillingen av et medikament omfattende

- minst én administreringsenhet **A** som er sammensatt av n_A doseformer, hvor det hele inneholder dose **a** av tapentadol, og

- minst én administreringsenhet **B** som er sammensatt av n_B doseformer, hvor det hele inneholder dose **b** av tapentadol,
- hvor

dose **a** < dose **b**, og

5 n_A og n_B er uavhengig av hverandre et heltall ≥ 1 ,

for behandlingen av smerte. Fortrinnsvis er $n_A = n_B$, $n_A > n_B$ eller $n_A < n_B$.

Fortrinnsvis er administreringsenhet **A** og administreringsenhet **B** faste stoffer.

10 I en foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol for fremstillingen av et legemiddel, hvor dose **a** av tapentadol administreres under et første administreringsintervall på minst én dag og dose **b** av tapentadol administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall, hvor dose **a** < dose **b**, for behandlingen av smerte, fortrinnsvis av
15 kronisk smerte.

Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 90 vekt-% av dose **b**, mer foretrukket fra 20 til 80 vekt-%, enda mer foretrukket fra 45 til 70 vekt-%.

20 I en foretrukket utførelsesform er dose **a** under den farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdosen med tapentadol. Nevnte farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdose med tapentadol kan variere individuelt og kan bestemmes ved rutineeksperimentering for et gitt individ. Vanligvis er den minste farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdosen på over 50 mg to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis skal virkningsfull smertebehandling betraktes som minst 5
25 % reduksjon i smerte hos et individ, mer foretrukket minst 10 %, enda mer foretrukket minst 15 % og mest foretrukket minst 20 % reduksjon i smerte hos et individ, idet det tas hensyn til at lave serumkonsentrasjoner av tapentadol er tilstrekkelig for å fremvise en effekt hos individer som er relativt følsomme og
30 høyere serumkonsentrasjoner av tapentadol er nødvendig for å fremvise en effekt hos personer som er relativt lite følsomme. Foreløpige kliniske utprøvinger viste at det fremkommer en signifikant smertebehandlingsvirkning ved serumkonsentrasjoner i området fra ca. 5 ng/ml (omtrent -2 mm visuell analog skala

(VAS) i et gjennomsnitt av populasjonen) til ca. 300 ng/ml (omtrent -15 mm visuell analog skala (VAS) i et gjennomsnitt av populasjonen).

Fortrinnsvis er forholdet mellom dose **a**: dose **b** ([mg]:[mg]) valgt fra gruppen bestående av

5

- (25±5 %):(50±5 %), (25±5 %):(75±5 %), (25±5 %):(100±5 %), (25±5 %):(125±5 %), (25±5 %):(150±5 %), (25±5 %):(175±5 %), (25±5 %):(200±5 %), (25±5 %):(225±5 %), (25±5 %):(250±5 %);
- (50±5 %):(75±5 %), (50±5 %):(100±5 %), (50±5 %):(125±5 %), (50±5 %):(150±5 %), (50±5 %):(175±5 %), (50±5 %):(200±5 %), (50±5 %):(225±5 %), (50±5 %):(250±5 %);
- (75±5 %):(100±5 %), (75±5 %):(125±5 %), (75±5 %):(150±5 %), (75±5 %):(175±5 %), (75±5 %):(200±5 %), (75±5 %):(225±5 %), (75±5 %):(250±5 %);

10

15

- (100±5 %):(125±5 %), (100±5 %):(150±5 %), (100±5 %):(175±5 %), (100±5 %):(200±5 %), (100±5 %):(225±5 %), (100±5 %):(250±5 %);
- (125±5 %):(150±5 %), (125±5 %):(175±5 %), (125±5 %):(200±5 %), (125±5 %):(225±5 %), (125±5 %):(250±5 %);
- (150±5 %):(175±5 %), (150±5 %):(200±5 %), (150±5 %):(225±5 %), (150±5 %):(250±5 %);

20

- (175±5 %):(200±5 %), (175±5 %):(225±5 %), (175±5 %):(250±5 %);
- (200±5 %):(225±5 %), (200±5 %):(250±5 %); og
- (225±5 %):(250±5 %).

25

I en foretrukket utførelsesform, under *in vitro*-betingelser, frisetter administreringsenhet **A** 50 % av dose **a** i et kortere eller i et lengre tidsintervall enn administreringsenhet **B** frisetter 50 % av dose **b**. Fagmannen er til fulle kjent med egnede *in vitro*-betingelser, f.eks. kan frisetting undersøkes i henhold til European Pharmacopoeia, rørepinnemetode, 100 Upm, kunstig magesyre.

30

I en foretrukket utførelsesform er administreringsenhet **A** og administreringsenhet **B** tilpasset til å bli administrert via ulike administreringsruter, som fortrinnsvis er uavhengig valgt fra gruppen bestående av oralt, bukkalt, sublingvalt, transmukosalt, intralumbalt, intraperitonealt, transdermalt, intravenøst, intra-

35

muskulært, intraglutealt, intrakutant og subkutant. Mest foretrukket er imidlertid når administreringsenhet **A** og administreringsenhet **B** er tilpasset til å bli administrert via den samme administreringsruten, fortrinnsvis oralt.

5 I en foretrukket utførelsesform omfatter legemidlet enn videre minst én administreringsenhet **C** inneholdende dose **c** av tapentadol, hvor dose **b** < dose **c**. Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 65 vekt-% av dose **c**, mer foretrukket fra 20 til 55 vekt-% og dose **b** er innenfor området fra 35 til 90 vekt-% av dose **c**, mer foretrukket fra 45 til 80 vekt-%.

10

I en foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol for fremstillingen av et legemiddel, hvor dose **a** av tapentadol administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, dose **b** av tapentadol administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall og dose **c** av tapentadol administreres under et tredje administreringsintervall på minst én dag etter nevnte andre administreringsintervall, hvor dose **a** < dose **b** < dose **c**, for behandlingen av smerte, fortrinnsvis av kronisk smerte.

15

Fortrinnsvis er forholdet mellom dose **a**: dose **b**: dose **c** ([mg]:[mg]:[mg]) valgt fra gruppen bestående av

20

- (25±5 %):(50±5 %):(75±5 %), (25±5 %):(50±5 %):(100±5 %),
(25±5 %):(50±5 %):(125±5 %), (25±5 %):(50±5 %):(150±5 %),
(25±5 %):(50±5 %):(175±5 %), (25±5 %):(50±5 %):(200±5 %),
(25±5 %):(50±5 %):(225±5 %), (25±5 %):(50±5 %):(250±5 %);
25 (25±5 %):(75±5 %):(100±5 %), (25±5 %):(75±5 %):(125±5 %),
(25±5 %):(75±5 %):(150±5 %), (25±5 %):(75±5 %):(175±5 %),
(25±5 %):(75±5 %):(200±5 %), (25±5 %):(75±5 %):(225±5 %),
(25±5 %):(75±5 %):(250±5 %); (25±5 %):(100±5 %):(125±5 %).
(25±5 %):(100±5 %):(150±5 %), (25±5 %):(100±5 %):(175±5 %),
30 (25±5 %):(100±5 %):(200±5 %), (25±5 %):(100±5 %):(225±5 %),
(25±5 %):(100±5 %):(250±5 %); (25±5 %):(125±5 %):(150±5 %),
(25±5 %):(125±5 %):(175±5 %), (25±5 %):(125±5 %):(200±5 %),
(25±5 %):(125±5 %):(225±5 %), (25±5 %):(125±5 %):(250±5 %);
(25±5 %):(150±5 %):(175±5 %), (25±5 %):(150±5 %):(200±5 %),
35 (25±5 %):(150±5 %):(225±5 %), (25±5 %):(150±5 %):(250±5 %);
(25±5 %):(175±5 %):(200±5 %), (25±5 %):(175±5 %):(225±5 %),

- (25±5 %):(175±5 %):(250±5 %); (25±5 %):(200±5 %):(225±5 %),
 (25±5 %):(200±5 %):(250±5 %); (25±5 %):(225±5 %):(250±5 %);
- 5 (50±5 %):(75±5 %):(100±5 %). (50±5 %):(75±5 %):(125±5 %),
 (50±5 %):(75±5 %):(150±5 %), (50±5 %):(75±5 %):(175±5 %),
 (50±5 %):(75±5 %):(200±5 %), (50±5 %):(75±5 %):(225±5 %),
 (50±5 %):(75±5 %):(250±5 %); (50±5 %):(100±5 %):(125±5 %),
 (50±5 %):(100±5 %):(150±5 %), (50±5 %):(100±5 %):(175±5 %),
 (50±5 %):(100±5 %):(200±5 %), (50±5 %):(100±5 %):(225±5 %),
 (50±5 %):(100±5 %):(250±5 %); (50±5 %):(125±5 %):(150±5 %),
 10 (50±5 %):(125±5 %):(175±5 %), (50±5 %):(125±5 %):(200±5 %),
 (50±5 %):(125±5 %):(225±5 %), (50±5 %):(125±5 %):(250±5 %);
 (50±5 %):(150±5 %):(175±5 %); (50±5 %):(150±5 %):(200±5 %),
 (50±5 %):(150±5 %):(225±5 %), (50±5 %):(150±5 %):(250±5 %);
 (50±5 %):(175±5 %):(200±5 %), (50±5 %):(175±5 %):(225±5 %),
 15 (50±5 %):(175±5 %):(250±5 %); (50±5 %):(200±5 %):(225±5 %),
 (50±5 %):(200±5 %):(250±5 %); (50±5 %):(225±5 %):(250±5 %);

 - 20 (75±5 %):(100±5 %):(125±5 %), (75±5 %):(100±5 %):(150±5 %),
 (75±5 %):(100±5 %):(175±5 %), (75±5 %):(100±5 %):(200±5 %),
 (75±5 %):(100±5 %):(225±5 %), (75±5 %):(100±5 %):(250±5 %);
 (75±5 %):(125±5 %):(150±5 %), (75±5 %):(125±5 %):(175±5 %),
 (75±5 %):(125±5 %):(200±5 %), (75±5 %):(125±5 %):(225±5 %),
 (75±5 %):(125±5 %):(250±5 %); (75±5 %):(150±5 %):(175±5 %),
 (75±5 %):(150±5 %):(200±5 %), (75±5 %):(150±5 %):(225±5 %),
 (75±5 %):(150±5 %):(250±5 %); (75±5 %):(175±5 %):(200±5 %),
 25 (75±5 %):(175±5 %):(225±5 %), (75±5 %):(175±5 %):(250±5 %);
 (75±5 %):(200±5 %):(225±5 %), (75±5 %):(200±5 %):(250±5 %);
 (75±5 %):(225±5 %):(250±5 %);

 - 30 (100±5 %):(125±5 %):(150±5 %), (100±5 %):(125±5 %):(175±5 %),
 (100±5 %):(125±5 %):(200±5 %), (100±5 %):(125±5 %):(225±5 %),
 (100±5 %):(125±5 %):(250±5 %); (100±5 %):(150±5 %):(175±5 %),
 (100±5 %):(150±5 %):(200±5 %), (100±5 %):(150±5 %):(225±5 %),
 (100±5 %):(150±5 %):(250±5 %); (100±5 %):(175±5 %):(200±5 %).
 (100±5 %):(175±5 %):(225±5 %), (100±5 %):(175±5 %):(250±5 %);
 (100±5 %):(200±5 %):(225±5 %), (100±5 %):(200±5 %):(250±5 %);
 35 (100±5 %):(225±5 %):(250±5 %);

- $(125 \pm 5 \%) : (150 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%)$, $(125 \pm 5 \%) : (150 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%)$,
 $(125 \pm 5 \%) : (150 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$, $(125 \pm 5 \%) : (150 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$;
 $(125 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%)$, $(125 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$,
 $(125 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$; $(125 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$,
 $(125 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$; $(125 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$;
- $(150 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%)$, $(150 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$,
 $(150 \pm 5 \%) : (175 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$; $(150 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$,
 $(150 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$; $(150 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$;
- $(175 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%)$, $(175 \pm 5 \%) : (200 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$;
 $(175 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$; og
- $(200 \pm 5 \%) : (225 \pm 5 \%) : (250 \pm 5 \%)$.

I en foretrukket utførelsesform består legemidlet enn videre av minst én administreringsenhet **D** inneholdende dose **d** av tapentadol, hvor dose **c** < dose **d**.

I en foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol for fremstillingen av et legemiddel, hvor dose **a** av tapentadol administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, dose **b** av tapentadol administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall, dose **c** av tapentadol administreres under et tredje administreringsintervall på minst én dag etter nevnte andre administreringsintervall og dose **d** av tapentadol administreres under et fjerde administreringsintervall på minst én dag etter nevnte tredje administreringsintervall, hvor dose **a** < dose **b** < dose **c** < dose **d**, for behandlingen av smerte, fortrinnsvis av kronisk smerte.

Fortrinnsvis, dose **a** er innenfor området fra 10 til 55 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 15 til 50 vekt-%, dose **b** er innenfor området fra 35 til 75 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 40 til 70 vekt-% og dose **c** er innenfor området fra 60 til 95 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 65 til 90 vekt-%.

Enda mer foretrukket omfatter legemidlet enn videre minst én administreringsenhet **E** inneholdende dose **e** av tapentadol, hvor dose **d** < dose **e**.

I en foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol for fremstillingen av et legemiddel, hvor dose **a** av tapentadol administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, dose **b** av tapentadol administreres under et and-

- re administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall, dose **c** av tapentadol administreres under et tredje administreringsintervall på minst én dag etter nevnte andre administreringsintervall, dose **d** av tapentadol administreres under et fjerde administreringsintervall på minst én dag etter nevnte tredje administreringsintervall og dose **e** av tapentadol administreres under et femte administreringsintervall på minst én dag etter nevnte fjerde administreringsintervall, hvor dose **a** < dose **b** < dose **c** < dose **d** < dose **e**, for behandlingen av smerte.
- Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 30 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 15 til 25 vekt-%, dose **b** er innenfor området fra 30 til 50 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 35 til 45 vekt-%, dose **c** er innenfor området fra 50 til 70 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 55 til 65 vekt-% og dose **d** er innenfor området fra 70 til 90 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 75 til 85 vekt-%.
- Fortrinnsvis er den daglige dosen tapentadol innenfor området fra 20 til 550 mg, mer foretrukket 30 til 530 mg og mest foretrukket 40 til 520 mg.
- I en foretrukket utførelsesform er administreringsenhet **A**, administreringsenhet **B**, eventuell administreringsenhet **C**, eventuell administreringsenhet **D** og eventuell administreringsenhet **E** tilpasset til å bli administrert en gang daglig (*sid*) hver, og dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e** er hver uavhengig innenfor området fra 20 til 550 mg, mer foretrukket 30 til 530 mg og mest foretrukket 40 til 520 mg.
- I en annen foretrukket utførelsesform er administreringsenhet **A**, administreringsenhet **B**, eventuell administreringsenhet **C**, eventuell administreringsenhet **D** og eventuell administreringsenhet **E** tilpasset til å bli administrert to ganger daglig (*bid*) hver og dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e** er hver uavhengig innenfor området fra 10 til 275 mg, mer foretrukket 15 til 265 mg og mest foretrukket 20 til 260 mg.
- I enda en annen foretrukket utførelsesform er administreringsenhet **A**, administreringsenhet **B**, eventuell administreringsenhet **C**, eventuell administreringsenhet **D** og eventuell administreringsenhet **E** tilpasset til å bli administrert tre ganger daglig (*tid*) hver og dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og

eventuell dose **e** er hver uavhengig innenfor området fra 6 til 180 mg, mer foretrukket 10 til 175 mg og mest foretrukket 13 til 170 mg.

I en foretrukket utførelsesform av legemidlet ifølge oppfinnelsen omfatter administreringsenhet **A** n_A doseformer, administreringsenhet **B** omfatter n_B doseformer, eventuell administreringsenhet **C** omfatter n_C doseformer, eventuell administreringsenhet **D** omfatter n_D doseformer og eventuell administreringsenhet **E** omfatter n_E doseformer, hvor $n_A = n_B$ eller $n_A < n_B$ eller $n_A > n_B$. De n_X doseformene som tilhører administreringsenhet **X** skal administreres samtidig, dvs. på omtrent samme tid. Fortrinnsvis er $n_A \leq n_B \leq$ eventuell $n_C \leq$ eventuell $n_D \leq$ eventuell n_E .

Legemidlet ifølge oppfinnelsen er tilpasset til å administrere tapentadol ved start av behandlingen med en forholdsvis lav dose tapentadol (dose **a**), fortrinnsvis med en dose på 25 mg $\pm$ 5 %, 50 mg $\pm$ 5 %, 75 mg $\pm$ 5 % eller 100 mg $\pm$ 5 %, mer foretrukket under den farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdosen med tapentadol og med suksessiv økning av dosen i henhold til et titreringsregime (dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e**).

Vanligvis administreres startdose **a** ikke bare én gang, men flere ganger i løpet av flere dager, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), i et visst tidsrom (første administreringsintervall), f.eks. i løpet av tre dager. Følgelig administreres for eksempel startdose **a**

- på den første dagen av nevnte første administreringsintervall ved hjelp av to administreringsenheter **A** (f.eks. én administreringsenhet **A** administreres om morgenen og én administreringsenhet **A** administreres om kvelden på nevnte første dag),
- på den andre dagen av nevnte første administreringsintervall ved hjelp av ytterligere to administreringsenheter **A** (f.eks. én administreringsenhet **A** administreres om morgenen og én administreringsenhet **A** administreres om kvelden på nevnte andre dag) og
- på den tredje dagen av nevnte første administreringsintervall ved hjelp av ytterligere to administreringsenheter **A** (f.eks. én administreringsenhet **A** administreres om morgenen og én administreringsenhet **A** administreres om kvelden på nevnte tredje dag).

Følgelig behøves totalt seks administreringsenheter **A**, hver inneholdende dose **a** av tapentadol, for å kunne administrere tapentadol under dette eksemplifiserte første administreringsintervallet.

5

Deretter, etter det første administreringsintervallet gjennomføres økningen av dosen tapentadol i henhold til titreringsregimet ved administrering av dose **b**, f.eks. også under en periode på tre dager (andre administreringsintervall), f.eks. to ganger daglig (*bid*). Følgelig administreres for eksempel påfølgende dose **b**

10

- på den første dagen av nevnte andre administreringsintervall ved hjelp av to administreringsenheter **B** (f.eks. én administreringsenhet **B** administreres om morgenen og én administreringsenhet **B** administreres om kvelden på nevnte første dag),

15

- på den andre dagen av nevnte andre administreringsintervall ved hjelp av to administreringsenheter **B** (f.eks. én administreringsenhet **B** administreres om morgenen og én administreringsenhet **B** administreres om kvelden på nevnte andre dag) og

20

- på den tredje dagen av nevnte andre administreringsintervall ved hjelp av to administreringsenheter **B** (f.eks. én administreringsenhet **B** administreres om morgenen og én administreringsenhet **B** administreres om kvelden på nevnte tredje dag).

25

Følgelig behøves totalt seks administreringsenheter **B**, hver inneholdende dose **b** av tapentadol, for å kunne administrere tapentadol under dette eksemplifiserte andre administreringsintervallet.

30

Deretter, etter det andre administreringsintervallet, kan en ytterligere økning av dosen tapentadol i henhold til titreringsregimet eventuelt gjennomføres ved administrering av dosene **c**, **d** og **e** av tapentadol, dvs. ved administrering av administreringsenhetene **C**, **D** og **E** under hhv. et tredje, fjerde og femte administreringsintervall.

35

Pasienter kan tillates 1, 2 eller flere doser tapentadol, f.eks. 25 mg, med minst 6 timers avstand, som supplerende analgesi.

Ettersom administreringsenhet **X** kan omfatte n_x doseformer, kan det skjelnes mellom to tilfeller:

- 5 • når $n_x = 1$, utføres hver administrering av administreringsenhet **X** ved administrering av en enkelt doseform inneholdende dose x av tapentadol på det respektive tidspunktet under titreringsregimet;
- 10 • når $n_x > 1$, utføres hver administrering av administreringsenhet **X** ved samtidig administrering av flere doseformer, nærmere bestemt n_x doseformer, på det respektive tidspunktet under titreringsregimet, hvori hver av de n_x doseformene inneholder tapentadol i en mengde under dose x , men helheten av alle n_x doseformer inneholder dose x av tapentadol. De n_x doseformene av administreringsenhet **X** kan være identiske eller ulike.

15 Når $n_x > 1$, kan doseformer som tilhører administreringsenhet **X** være identiske eller ulike og kan tilveiebringes i den samme pakningen eller i ulike pakninger. Hvis for eksempel dose x av administreringsenhet **X** er 250 mg og n_x er 2, kan den første doseformen inneholde 100 mg tapentadol og den andre doseformen kan inneholde 150 mg tapentadol, eller den første doseformen kan inneholde 200 mg tapentadol og den andre doseformen kan inneholde 50 mg tapentadol, slik at de 2 doseformene av administreringsenhet **X** i sin helhet inneholder den nødvendige dosen x av 250 mg tapentadol. Fagmannen anerkjenner at de n_x doseformene kan tilveiebringes i den samme pakningen eller i ulike pakninger. For eksempel kan en første doseform inneholdende 200 mg tapentadol tas fra en første pakning, og en andre doseform inneholdende 50 mg tapentadol kan tas fra en andre pakning, og begge doseformer kan kombineres for å danne en administreringsenhet inneholdende en dose på 250 mg tapentadol.

30 Denne utførelsesformen er ytterligere illustrert i Figur 1. For eksempel kan administrering av en administreringsenhet inneholdende en dose på 150 mg tapentadol gjennomføres ved administrering av

- tre doseformer, hver inneholdende 50 mg tapentadol (venstre side);
- én doseform inneholdende 50 mg tapentadol (venstre side) og én doseform inneholdende 100 mg tapentadol (i midten); eller
- en enkelt doseform inneholdende 150 mg tapentadol (høyre side).

Fortrinnsvis er n_A , n_B , eventuell n_C , eventuell n_D og eventuell n_E uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5.

- 5 I en foretrukket utførelsesform er alle doseformer i legemidlet ifølge oppfinnelsen ulike og/eller $n_A = n_B =$ eventuell $n_C =$ eventuell $n_D =$ eventuell $n_E = 1$.

- 10 I en annen foretrukket utførelsesform er alle doseformer i legemidlet ifølge oppfinnelsen identiske, dvs. inneholder den samme mengden tapentadol og $n_A < n_B < \text{eventuell } n_C < \text{eventuell } n_D < \text{eventuell } n_E$, mer foretrukket $n_A = 1$, $n_B = 2$, eventuell $n_C = 3$, eventuell $n_D = 4$ og eventuell $n_E = 5$. Fortrinnsvis er dose $a/n_A = \text{dose } b/n_B = \text{eventuell dose } c/n_C = \text{eventuell dose } d/n_D = \text{eventuell dose } e/n_E$.

- 15 Fortrinnsvis tilveiebringes legemidlet ifølge oppfinnelsen i form av en pakning inneholdende én eller flere administreringsenheter **A**, én eller flere administreringsenheter **B**, eventuelt én eller flere administreringsenheter **C**, eventuelt én eller flere administreringsenheter **D** og eventuelt én eller flere administreringsenheter **E**.

- 20 For eksempel kan legemidlet ifølge oppfinnelsen tilveiebringes i form av en gjennomtrykkspakning inneholdende 36 identiske doseformer, hver inneholdende f.eks. 50 mg $\pm$ 5 % tapentadol. Når dose **a** utgjør f.eks. 50 mg $\pm$ 5 % tapentadol, omfatter administreringsenhetene **A** hver en enkelt doseform ($n_A = 1$). For eksempel kan seks av doseformene i gjennomtrykkspakningen være merket som
- 25 administreringsenheter **A** og/eller kan være lokalt atskilt fra de andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. Når dose **b** utgjør f.eks. 100 mg $\pm$ 5 % tapentadol, omfatter administreringsenhetene **B** hver to doseformer ($n_B = 2$). For eksempel kan tolv av doseformene i gjennomtrykkspakningen være inndelt i seks grupper, hvor hver gruppe omfatter to doseformer. Hver gruppe kan være merket som administreringsenhet **B** og/eller kan være lokalt atskilt fra de andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. Når dose **c** utgjør f.eks. 150 mg $\pm$ 5 % tapentadol, omfatter administreringsenhetene **C** hver tre doseformer ($n_C = 3$). For eksempel kan atten av doseformene i gjennomtrykkspakningen være inndelt i seks grupper, hvor hver gruppe omfatter tre doseformer. Hver gruppe kan
- 30 være merket som administreringsenhet **C** og/eller kan være lokalt atskilt fra de
- 35

andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. Denne utførelsesformen av legemidlet ifølge oppfinnelsen er ytterligere illustrert i Figurene 2 og 3.

Alternativt kan legemidlet ifølge oppfinnelsen tilveiebringes i form av en gjennomtrykkspakning inneholdende f.eks. 18 administreringsenheter som hver består av en enkelt doseform ($n_x = 1$). Disse administreringsenhetene kan være inndelt i tre grupper som hver omfatter 6 doseformer. For eksempel kan seks av doseformene i gjennomtrykkspakningen hver inneholde dose **a**, f.eks. 50 mg±5 % tapentadol og kan være merket som administreringsenheter **A** og/eller kan være lokalt atskilt fra de andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. Ytterligere seks av doseformene i gjennomtrykkspakningen kan hver inneholde dose **b**, f.eks. 100 mg±5 % tapentadol og kan være merket som administreringsenhet **B** og/eller kan være lokalt atskilt fra de andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. De gjenværende seks doseformene i gjennomtrykkspakningen kan hver inneholde dose **c**, f.eks. 150 mg±5 % tapentadol og kan være merket som administreringsenhet **C** og/eller kan være lokalt atskilt fra de andre doseformene i gjennomtrykkspakningen. Denne utførelsesformen av legemidlet ifølge oppfinnelsen er ytterligere illustrert i Figur 4.

Legemiddelet ifølge oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis et flertall av administreringsenheter **A**, et flertall av administreringsenheter **B**, eventuelt et flertall av administreringsenheter **C**, eventuelt et flertall av administreringsenheter **D** og eventuelt et flertall av administreringsenheter **E**. Disse administreringsenhetene er fortrinnsvis tilpasset sekvensiell administrering, fortrinnsvis i alfabetisk rekkefølge. Alle administreringsenhetene **A** (i hvert tilfelle omfattende n_A doseformer) er fortrinnsvis tilpasset administrering under et første administreringsintervall og alle administreringsenhetene **B** (i hvert tilfelle omfattende n_B doseformer) er tilpasset administrering under et andre administreringsintervall etter det første administreringsintervallet, dvs. etter at alle administreringsenhetene **A** er administrert.

I en foretrukket utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes legemidlet i form av en pakning omfattende flere administreringsenheter **A**, flere administreringsenheter **B**, eventuelt flere administreringsenheter **C**, eventuelt flere administreringsenheter **D** og eventuelt flere administreringsenheter **E**, som er tilpasset til å bli administrert i sekvensiell, alfabetisk rekkefølge, fortrinnsvis

to ganger daglig (*bid*), slik at alle administreringsenheter **A** er tilpasset til å bli administrert under et første administreringsintervall, alle administreringsenheter **B** er tilpasset til å bli administrert under et andre administreringsintervall etter det første administreringsintervallet, eventuelt er alle administreringsenheter **C** tilpasset til å bli administrert under et tredje administreringsintervall etter det andre administreringsintervallet, eventuelt er alle administreringsenheter **D** tilpasset til å bli administrert under et fjerde administreringsintervall etter det tredje administreringsintervallet og eventuelt er alle administreringsenheter **E** tilpasset til å bli administrert under et femte administreringsintervall etter det fjerde administreringsintervallet.

Fortrinnsvis er administreringsenheter **A**, administreringsenheter **B**, eventuelle administreringsenheter **C**, eventuelle administreringsenheter **D** og eventuelle administreringsenheter **E** hver tilpasset til å bli administrert en gang daglig (*síd*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tíd*), hvorved to ganger daglig (*bid*) er særlig foretrukket.

I henhold til en foretrukket utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelse, omfatter legemidlet

(i) flere administreringsenheter **A** som angitt ovenfor, som er tilpasset til å bli administrert under et første administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*),

(ii) flere administreringsenheter **B** som angitt ovenfor som er tilpasset til å bli administrert under et andre administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, mer foretrukket minst 11 dager, etter det første administreringsintervallet, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*),

(iii) flere eventuelle administreringsenheter **C** som angitt ovenfor som er tilpasset til å bli administrert under et tredje administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, mer foretrukket minst 14 dager, etter det andre administreringsintervallet, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*),

(iv) flere eventuelle administreringsenheter **D** som angitt ovenfor som er tilpasset til å bli administrert under et fjerde administreringsintervall på minst

2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det tredje administreringsintervallet, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), og

- 5 (v) flere eventuelle administreringsenheter **E** som angitt ovenfor som er tilpasset til å bli administrert under et femte administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det fjerde administreringsintervallet, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*).

Særlig foretrukket er det at legemidlet omfatter

- 10 (i) flere administreringsenheter **A** inneholdende dose **a** av tapentadol, som er tilpasset til å bli oralt administrert to ganger daglig (*bid*) under et første administreringsintervall på minst α sammenhengende dager,

- 15 (ii) flere administreringsenheter **B** inneholdende dose **b** av tapentadol, som er tilpasset til å bli oralt administrert to ganger daglig (*bid*) under et andre administreringsintervall på minst β sammenhengende dager etter det første administreringsintervallet,

(iii) flere eventuelle administreringsenheter **C** inneholdende dose **c** av tapentadol, som er tilpasset til å bli oralt administrert to ganger daglig (*bid*) under et tredje administreringsintervall på minst χ sammenhengende dager etter det andre administreringsintervallet,

- 20 (iv) flere eventuelle administreringsenheter **D** inneholdende dose **d** av tapentadol, som er tilpasset til å bli oralt administrert to ganger daglig (*bid*) under et fjerde administreringsintervall på minst δ sammenhengende dager etter det tredje administreringsintervallet, og

- 25 (v) flere eventuelle administreringsenheter **E** inneholdende dose **e** av tapentadol, som er tilpasset til å bli oralt administrert to ganger daglig (*bid*) under et femte administreringsintervall på minst ε sammenhengende dager etter det fjerde administreringsintervallet;

hvor **a**, **b**, **c**, **d**, **e** og α , δ , χ , δ , ε oppfyller ethvert krav valgt fra gruppen av krav P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} og S_{1-9} :

[mg]	d	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉
a = 25±5 %	α	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
b = 50±5 %	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
c = 100±5 %	χ	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
d = 150±5 %	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5
e = 200±5 %	ε	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5
[mg]	d	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	Q ₅	Q ₆	Q ₇	Q ₈	Q ₉
a = 50±5 %	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 100±5 %	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 150±5 %	χ	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
d = 200±5 %	δ	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
e = 250±5 %	ε	0/≥ 2	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
[mg]	d	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
a = 50±5 %	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 100±5 %	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 200±5 %	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
[mg]	d	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	S ₈	S ₉
a = 100±5 %	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 150±5 %	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 200±5 %	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
d = 250±5 %	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

I tabellene over betyr f.eks. "0/≥ 2" at den respektive dosen enten ikke er administrert, dvs. titreringsregimet omfatter ikke dette trinnet ("0"), eller den respektive dosen administreres under et administreringsintervall på minst 2 dager ("≥ 2").

5

Fortrinnsvis anvendes tapentadol i fremstillingen av et legemiddel for behandlingen av smerte, hvori dose **a** av tapentadol administreres to ganger daglig (*bid*) i α dager; deretter administreres dose **b** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) i β dager; deretter administreres, eventuelt, dose **c** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) i χ dager; deretter administreres, eventuelt, dose **d** av tapentadol to ganger daglig i δ dager; og deretter administreres, eventuelt, dose **e** av tapentadol to ganger daglig i or ε dager; hvor **a, b, c, d, e** og α, β, χ, δ, ε oppfyller alle krav valgt fra gruppen av de ovennevnte kravene P₁₋₉, Q₁₋₉, R₁₋₉ og S₁₋₉.

10

15

Utførelsesformene P₁ til P₉ er særlig nyttige for behandlingen av kronisk smerte, særlig smerte som skyldes osteoartrose (hofte eller kne) eller lumbago.

20

Utførelsesformene Q₁ til Q₉ er særlig nyttige for behandlingen av kronisk smerte, særlig smerte som skyldes osteoartrose (hofte eller kne), lumbago eller smertefull diabetisk perifer nevropati (DPN).

25

Utførelsesformene R₁ til R₉ er særlig nyttige for behandlingen av kronisk smerte, særlig smerte som skyldes osteoartrose (hofte eller kne) eller lumbago.

30

Utførelsesformene S₁ til S₉ er særlig nyttige for behandlingen av kronisk smerte, særlig kronisk smerte knyttet til malign tumor.

Fortrinnsvis gjelder for administreringsenhet **A**, administreringsenhet **B**, eventuell administreringsenhet **C**, eventuell administreringsenhet **D** og eventuell administreringsenhet **E** og doseformene som tilhører nevnte administreringsenheter, respektivt, at de hver

35

- er tilpasset til å bli administrert oralt; og/eller
- er i fast form og/eller sammenpresset og/eller drasjert; og/eller
- frigir tapentadol fra en matriks for forlenget frisetting; og/eller
- inneholder tapentadol i en mengde på fra 0,001 til 99,999 vekt-%, mer foretrukket 0,1 til 99,9 vekt-%, enda mer foretrukket 1,0 til 99,0 vekt-%,

enda mer foretrukket 2,5 til 80 vekt-%, mest foretrukket 5,0 til 50 vekt-% og især 7,5 til 40 vekt-%, basert på den totale vekten av administreringsenheten; og/eller

- 5 • inneholder en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller farmasøytisk akseptable hjelpestoffer; og/eller
- har en totalvekt innenfor området fra 25 til 2000 mg, mer foretrukket 50 til 1800 mg, enda mer foretrukket 60 til 1600 mg, enda mer foretrukket 70 til 1400 mg, mest foretrukket 80 til 1200 mg og mest foretrukket 100 til 1000 mg; og/eller
- 10 • er valgt fra gruppen bestående av tabletter, kapsler, pellets og granuler.

I en annen foretrukket utførelsesform av legemidlet ifølge oppfinnelsen er dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e** uavhengig valgt slik at den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av tapentadol er minst 0,1 ng/ml, mer foretrukket minst 1,0 ng/ml, enda mer foretrukket minst 2,0 ng/ml, mest foretrukket minst 5,0 ng/ml og især minst 10 ng/ml på et hvilket som helst tidspunkt under administreringsintervallet/-ene, bortsett fra under en startfase på opptil én, to eller tre dager. Mer foretrukket, er den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av tapentadol innenfor området fra 0,1 til 10 000 ng/ml, mer foretrukket 1,0 til 9000 ng/ml, enda mer foretrukket 2,0 til 8000 ng/ml, enda mer foretrukket 3,0 til 5000 ng/ml, mest foretrukket 4,0 til 500 ng/ml og især 5,0 til 300 ng/ml på et hvilket som helst tidspunkt under administreringsintervallet/-ene, bortsett fra under en startfase på opptil én, to eller tre dager.

I henhold til en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, etter administrering av legemidlet to ganger daglig (*bid*) i et tidsrom på minst 3 dager etter regimet ifølge oppfinnelsen, er den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av tapentadol minst 15 ng/ml eller minst 20 ng/ml, mer foretrukket minst 25 ng/ml eller minst 30 ng/ml, enda mer foretrukket minst 35 ng/ml eller minst 40 ng/ml, mest foretrukket minst 45 ng/ml eller minst 50 ng/ml og især minst 55 ng/ml eller minst 60 ng/ml. En fagperson vet hvordan man måler serumkonsentrasjonen av tapentadol og dets metabolitter. I denne konteksten kan det henvises til f.eks. T.M. Tschentke et al., *Drugs of the Future*, 2006, 31(12), 1053.

I en foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol i fremstillingen av et legemiddel for behandlingen av smerte, ved administrering av legemidlet

- 5 • etter 24 timer under et foregående administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på maksimalt 27 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), mer foretrukket maksimalt 24 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), enda mer foretrukket maksimalt 20 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), og
- 10 • etter 24 timer under et sammenhengende administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, etter nevnte foregående administreringsintervall, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på minst 27 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), mer foretrukket minst 30 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), enda mer foretrukket minst 33 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %).

I en annen foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol i fremstillingen av et legemiddel for behandlingen av smerte, ved administrering av legemidlet

- 20 • etter 24 timer under et foregående administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på maksimalt 45 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), mer foretrukket maksimalt 41 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), enda mer foretrukket maksimalt 37 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), og
- 25 • etter 24 timer under et sammenhengende administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, etter nevnte foregående administreringsintervall, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på minst 45 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), mer foretrukket minst 49 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %), enda mer foretrukket minst 53 ng/ml $\pm$ 75 % ($\pm$ 67 %, $\pm$ 50 %, $\pm$ 40 %, $\pm$ 30 % eller $\pm$ 20 %).

I enda en annen foretrukket utførelsesform anvendes tapentadol i fremstillingen av et medikament for behandlingen av smerte, ved administrering av legemidlet

- 5
 - etter 24 timer under et foregående administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på maksimalt $62 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$), mer foretrukket maksimalt $60 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$), enda mer foretrukket maksimalt $57 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$), og
- 10
 - etter 24 timer under et sammenhengende administreringsintervall på minst 2 dager, mer foretrukket minst 3 dager, etter nevnte foregående administreringsintervall, oppnås en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol på minst $62 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$), mer foretrukket minst $64 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$), enda mer foretrukket minst $67 \text{ ng/ml} \pm 75 \%$ ($\pm 67 \%$, $\pm 50 \%$, $\pm 40 \%$, $\pm 30 \%$ eller $\pm 20 \%$).

20 Vanligvis behøves det omtrent 24 timer for å oppnå stasjonære betingelser innen et gitt administreringsintervall under økning (eller reduksjon) av dosen tapentadol fra dosen administrert under det foregående administreringsintervallet til dosen administrert under det sammenhengende administreringsintervallet.

25 Fortrinnsvis anvendes tapentadol i fremstillingen av et legemiddel for behandlingen av smerte, hvori

- tapentadol administreres, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et første administreringsintervall på α dager, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_α av tapentadol;
- 30 - deretter administreres tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et andre administreringsintervall på β dager etter nevnte første administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_β av tapentadol;
- deretter administreres, eventuelt, tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et tredje administreringsintervall på χ dager etter nevnte andre ad-

[ng/ml]	d	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉
		2		3	4	4	5	5	6	6
[ng/ml]	d	W ₁	W ₂	W ₃	W ₄	W ₅	W ₆	W ₇	W ₈	W ₉
C_α = 35±75 %	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C_β = 55±75 %	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C_χ = 69±75 %	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
C_δ = 90±75 %	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

I ytterligere foretrukkede utførelsesformer er marginene i serumkonsentrasjonene **C_α**, **C_β**, **C_χ**, **C_δ**, **C_ε** i tabellene over ±67 % i stedet for ±75 %, mer foretrukket ±50 %, enda mer foretrukket ±40 % eller ±35 %, mest foretrukket ±30 % eller ±25 % og især ±20 %, ±15 %, ±10 % eller ±5 %.

Når for eksempel tapentadol administreres under et andre administreringsintervall på β dager etter et første administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon **C_β** av tapentadol, betyr dette at 24 timer etter at det andre administreringsintervallet er påbegynt har den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen nådd verdien **C_β**. Vanligvis behøves omtrent 24 timer for å oppnå stasjonære betingelser innen et gitt administreringsintervall under økning (eller reduksjon) av dosen tapentadol fra dosen administrert under det foregående administreringsintervallet til dosen administrert under det neste administreringsintervallet.

Ytterligere foretrukkede utførelsesformer av legemidlet ifølge oppfinnelsen er beskrevet i forbindelse med de ytterligere aspektene av oppfinnelsen.

Farmasøytiske hjelpestoffer

Administreringsenhetene **A** og **B** og de eventuelt foreliggende administreringsenhetene **C**, **D** og **E** av legemiddelet ifølge oppfinnelsen kan i hvert tilfelle omfatte 1 eller flere doseformer, hvilke i hvert tilfelle foruten tapentadol kan inneholde tilsetnings- og/eller hjelpestoffer.

Egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer i denne oppfinnelsens forstand er alle stoffene som er kjent for fagpersonen fra den kjente teknikken for å oppnå gale- niske formuleringer. Valget av disse hjelpestoffene og mengden derav som skal anvendes, avhenger av om administreringsenheten/doseformen skal administ- res oralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt, bukkalt eller lokalt. Formuleringer i form av tabletter, tyggetabletter, overtrukne tabletter, kapsler, granulater, dråper, saftpreparater eller siruper er egnet til oral administrering, og løsninger, suspensjoner, enkelt rekonstituerbare tørre formu- leringer og sprayer er egnet til parenteral og topisk administrering samt inhale- ring. Stikkpiller til anvendelse i rektum er en ytterligere mulighet. Anvendelse i et depot i oppløst form, en bærerfilm eller et plaster, eventuelt med tilsetning av midler som fremmer gjennomtrengning gjennom huden, er eksempler på egnede former for perkutan administrering.

Eksempler på hjelpe- og tilsetningsstoffer for de orale administreringsenhetene/doseformene er desintegreringsmidler, smøremidler, bindemidler, fyllmidler, formslippmidler (mold release agents), eventuelt løsningsmidler, smakstilsetningsstoffer, sukre, særlig bærermidler, fortynningsmidler, fargestoffer, antioksidanter osv. For stikkpiller kan blant annet voksmidler og fettsyreestere anvendes, og for sammensetninger for parenteral administrering kan bærerstoffer, konserveringsmidler, suspensjonshjelpestoffer osv. anvendes.

Doseformene omfatter fortrinnsvis 0,05 vekt-% til 99,5 vekt-% tapentadol, mer foretrukket 0,1 til 90 vekt-%, enda mer foretrukket 0,5 til 80 vekt-%, mest foretrukket 1,0 til 50 vekt-% og særlig 5,0 til 20 vekt-%.

Hjelpestoffer kan for eksempel være: vann, etanol, 2-propanol, glycerol, etylen- glykol, propylenglykol, polyetylen glykol, polypropylenglykol, glukose, fruktose, laktose, sukrose, dekstrose, melasse, stivelse, modifisert stivelse, gelatin, sorbi-

tol, inositol, mannitol, mikrokrySTALLincellulose, metylcellulose, karboksymetylcellulose, celluloseacetat, skjellakk, cetylalkohol, polyvinylpyrrolidon, paraffiner, voksstoffer, naturlig forekommende og syntetiske gummier, akasiegummi, alginater, dekstran, mettede og umettede fettsyrer, stearinsyre, magnesiumstearat, sinkstearat, glycerylstearat, natriumlaurylsulfat, spiselige oljer, sesamolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, soyabønneolje, lecitin, natriumlaktat, polyoksyetylen og polypropylenfettsyreestere, sorbitanfettsyreestere, sorbinsyre, benzosyre, sitronsyre, askorbinsyre, garvesyre, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumklorid, kalsiumklorid, magnesiumoksid, sinkoksid, silisiumdioksid, titanoksid, titandioksid, magnesiumsulfat, sinksulfat, kalsiumsulfat, kaliumkarbonat, kalsiumfosfat, dikalsiumfosfat, kaliumbromid, kaliumjodid, talkum, kaolin, pektin, krospovidon, agar og bentonitt.

Administreringsenhetene/doseformene ifølge oppfinnelsen kan være kontrollert frisetting, forsinket frisetting, forlenget frisetting, vedvarende frisetting, gjentatt frisetting osv. Administreringsenheter/doseformer med forlenget frisetting er foretrukket.

Administreringsenhetene/doseformene ifølge oppfinnelsen er fremstilt ved hjelp av midler, anordninger, fremgangsmåter og prosesser som er velkjent i den farmasøytiske formuleringsteknikk, slik som beskrevet for eksempel i "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), særlig i del 8, kapittel 76 til 93.

For en fast formulering, slik som en tablett, kan således tapentadol for eksempel granuleres med en farmasøytisk bærer, f.eks. konvensjonelle tablettkomponenter, slik som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talkum, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller farmasøytisk akseptable gummier, og farmasøytiske fortynningsmidler, slik som for eksempel vann, for å danne en fast sammensetning som omfatter tapentadol i homogen distribusjon. Med homogen distribusjon menes her at tapentadol fordeles jevnt over hele sammensetningen, slik at denne enkelt kan deles i enhetsdoseformer, slik som tabletter, piller eller kapsler med samme aktivitet. Den faste sammensetningen deles deretter i enhetsdoseformer. Administreringsenhetene ifølge oppfinnelsen kan også belegges eller settes sammen på annen måte til en doseform med forsinket frisetting. Egnede belegg-

sammensetninger er blant annet polymeriske syrer og blandinger av polymeriske syrer med materialer slik som skjellakk, cetylalkohol og/eller celluloseacetat.

5 Tapentadol kan frisettes på en forsinket eller forlenget eller vedvarende måte fra administreringsenheter/doseformer som kan anvendes oralt, rektalt eller perku-
tant. Tilsvarende formuleringer, særlig i form av en "to ganger daglig (*bid*)"-
fremstilling som skal tas bare to ganger per dag (*bid*), er særlig foretrukket for
indikasjonen ifølge oppfinnelsen (jf. US-A-2005-58706).

10 Forsinket eller forlenget eller vedvarende frisetting av tapentadol kan oppnås
med administreringsenheter/doseformer som inneholder tapentadol i en matriks,
hvilken inneholder for eksempel 1 til 80 vekt-%, særlig 5 til 80 vekt-%, av én
eller flere hydrofile eller hydrofobe polymerer som farmasøytisk akseptable mat-
riksdannende midler, og hvilke omfatter celluloseetere og/eller celluloseestere
15 med en viskositet (fastsatt ved hjelp av et kapillært viskometer ifølge den euro-
peiske farmakopé) på 3000 til 150 000 mPa s i en 2 vekt-% vandig løsning ved
20 °C som farmasøytisk akseptable matriksdannende midler. Foretrukne farma-
søytisk akseptable matriksdannende midler omfatter polyetylenoksid med en
molekylmasse på over 0,5 mio g/mol, celluloseetere og/eller celluloseestere med
20 en viskositet mellom 10 000, særlig 50 000 mPa s, og 150 000 mPa s i en
2 vekt-% vandig løsning ved 20 °C. Særlig egnede farmasøytisk akseptable mat-
riksdannende midler kan velges fra gruppen bestående av hydroksypropylmetyl-
celluloser (HPMC), hydroksyetylcelluloser, hydroksypropylcelluloser (HPC), me-
tylcelluloser, etylcelluloser og karboksymetylcelluloser og er valgt særlig fra
25 gruppen bestående av HPMC-er, hydroksyetylcelluloser og HPC-er. HPMC-er med
en viskositet på cirka 100 000 mPa s, målt i en 2 vekt-% vandig løsning ved
20 °C, er mest foretrukket.

30 Administreringsenhetene/doseformene ifølge oppfinnelsen kan finnes både som
enkeltablett og som overtrukket tablett, for eksempel som filmtablett eller dra-
sjert tablett. Tablettene er vanligvis runde og bikonvekse, men avlange tablett-
former som gjør det mulig å dele tabletten, er også mulig. Granulater, sfæroider,
pellets eller mikrokapsler som helles i doseposser eller kapsler eller kan sammen-
trykkes til oppløselige tabletter, er også mulig innenfor oppfinnelsens omfang.

35

I stedet for en matriks med langsom frisetting er det også mulig å bruke en matriks med normal frisetting med et overtrekk som forsinker frisetting av virkestoffet. Tapentadol kan for eksempel oppnås i en konvensjonell matriks med mikrokrySTALLINCELLULOSE og eventuelt ytterligere farmasøytiske hjelpestoffer slik som bindestoffer, fyllstoffer, glidemidler, smøremidler og strømningsregulatorer, hvilke er dekket eller overtrukket med et materiale som regulerer den langsomme frisetting av tapentadol i et vandig medium. Egnede overtrekkingsmidler omfatter for eksempel vannuløselige voksstoffer og polymerer slik som polymetakrylater (Eudragit eller lignende) eller vannuløselige celluloser, særlig etylcellulose. Overtrekkingsmaterialet kan eventuelt også inneholde vannløselige polymerer slik som polyvinylpyrrolidon, vannløselige celluloser slik som hydroksypropylmetylcellulose eller hydroksypropylcellulose, andre vannløselige midler slik som Polysorbate 80 eller hydrofile poredannende midler slik som polyetylglykol, laktose eller mannitol.

Som et alternativ eller supplement til mulighetene for en matriks med langsom frisetting i doseformer med forsinket frisetting eller forlenget frisetting eller vedvarende frisetting eller for en matriks med normal frisetting med et overtrekk som forsinker frisettingen av tapentadol, idet et osmotisk drevet frisettingssystem også kan anvendes til å oppnå en langsom frisetting. Utførelsesformer og eksempler for den faktiske fremstilling av osmotisk drevne frisettingssystemer finnes i US 4 765 989, US 4 783 337 og US 4 612 008.

Kit

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører et kit omfattende minst én administreringsenhet **A**, minst én administreringsenhet **B**, eventuelt minst én administreringsenhet **C**, eventuelt minst én administreringsenhet **D** og eventuelt minst én administreringsenhet **E**, som angitt over.

Kittet ifølge oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis en pakning inneholdende flere administreringsenheter **A**, hvor hver omfatter n_A doseformer, flere administreringsenheter **B**, hvor hver omfatter n_B doseformer, eventuelt flere administreringsenheter **C**, hvor hver omfatter n_C doseformer, eventuelt flere administreringsenheter **D**, hvor hver omfatter n_D doseformer og eventuelt flere administreringsenheter **E**, hvor hver omfatter n_D doseformer, hvor n_A , n_B , eventuell n_C ,

eventuell n_D og eventuell n_E er fortrinnsvis uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5.

5 Fortrinnsvis er de n_X doseformen(e) som tilhører en bestemt administreringsenhet X gruppert og/eller merket og/eller lokalt atskilt fra de andre administreringsenhetene og doseformer, respektivt, som befinner seg i pakningen (jf. figurene 2 og 3).

10 I en foretrukket utførelsesform er alle doseformer i kittet ifølge oppfinnelsen identiske, dvs. de inneholder den samme mengden tapentadol og $n_A < n_B < \text{eventuell } n_C < \text{eventuell } n_D < \text{eventuell } n_E$, mer foretrukket $n_A = 1$, $n_B = 2$, eventuell $n_C = 3$, eventuell $n_D = 4$ og eventuell $n_E = 5$. Fortrinnsvis er dose $a/n_A = \text{dose } b/n_B = \text{eventuell dose } c/n_C = \text{eventuell dose } d/n_D = \text{eventuell dose } e/n_E$.

15 I en annen foretrukket utførelsesform er doseformene som tilhører administreringsenheten(e) A forskjellige fra doseformene som tilhører administreringsenheten(e) B , som i sin tur er forskjellig fra doseformene som tilhører administreringsenheten(e) C og så videre. Fortrinnsvis er $n_A = n_B = \text{eventuell } n_C = \text{eventuell } n_D = \text{eventuell } n_E = 1$ eller 2 (jf. Figur 4).

20 Fortrinnsvis omfatter kittet ifølge oppfinnelsen flere administreringsenheter og doseformer, respektivt, egnet for administrering av dose a av tapentadol to ganger daglig (*bid*) i α dager, deretter dose b av tapentadol to ganger daglig (*bid*) i β dager, deretter eventuelt dose c av tapentadol to ganger daglig (*bid*) i χ dager, deretter eventuelt dose d av tapentadol to ganger daglig i δ dager og deretter eventuelt dose e av tapentadol to ganger daglig i ε dager, hvor a, b, c, d, e og $\alpha, \beta, \chi, \delta, \varepsilon$ oppfyller alle krav valgt fra gruppen av de ovennevnte kravene P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} og S_{1-9} .

30 Ytterligere foretrukkede utførelsesformer av kittet ifølge oppfinnelsen er beskrevet i forbindelse med de ytterligere aspektene av oppfinnelsen.

Doseform med et fastsatt bruddsted

35 Enda et annet aspekt ved oppfinnelsen angår en farmasøytisk oral doseform inneholdende tapentadol, hvilken omfatter et hakk som deler doseformen i minst to deler og mekanisk svekker doseformen, slik at den kan brekkes manuelt i

- hakket langs et fastsatt bruddsted (breaking notch). Doseformen er fortrinnsvis tilpasset administrering to ganger daglig (bid), og tapentadol er innebygget i en matriks med forsinket frisetting. Matriksn sikrer at forsinket frisetting av tapentadol fra doseformen ikke reduseres når administreringsenheten brekkes i hakket. Hakket kan være lineært eller anta form av et kryss. Når hakket er lineært, kan doseformen brekkes i to halvdeler, hvilke fortrinnsvis har omtrent samme form, størrelse og innhold av tapentadol. Når hakket antar form av et kryss, kan doseformen brekkes i to halvdeler, hvilke i hvert tilfelle kan deles i to kvartdeler, hvilke fortrinnsvis har omtrent samme form, størrelse og innhold av tapentadol.
- Doseformen inneholder fortrinnsvis 40 til 260 mg tapentadol. Når doseformen er brukket i hakket langs det fastsatte bruddstedet, inneholder hver halvdel fortrinnsvis cirka 20 til cirka 130 mg tapentadol, og hver kvartdel inneholder i hvert tilfelle cirka 10 til cirka 65 mg tapentadol.
- Doseformen ifølge oppfinnelsen kan anvendes til å gjennomføre et titreringsregime. Hvis tapentadol for eksempel skal administreres to ganger daglig (bid) under det første administreringsintervallet ved en dose på 100 mg $\pm 5\%$ og under det andre administreringsintervallet ved en dose på 200 mg $\pm 5\%$, kan doseformen ifølge oppfinnelsen inneholde til sammen 200 mg $\pm 5\%$ tapentadol. Til administrering under det første administreringsintervallet brekkes hver doseform manuelt, og bare en halvdel inneholdende cirka 100 mg $\pm 5\%$ tapentadol administreres. Etter det første administreringsintervallet brekkes ikke doseformen mer, men administreres som den er.
- De enkelte fragmentene av doseformen ifølge oppfinnelsen som oppnås når doseformen brekkes langs hakket, inneholder i hvert tilfelle fortrinnsvis en dose med tapentadol som i hvert tilfelle tilsvarer en hvilken som helst av dose **a**, dose **b**, dose **c**, dose **d** og dose **e** som angitt ovenfor.

Fremgangsmåte for smertebehandling

- Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen angår tapentadol til anvendelse under en fremgangsmåte for smertebehandling som omfatter administrering til noen med behov for tapentadol ifølge et titreringsregime, fortrinnsvis ved hjelp av legemiddelet ifølge oppfinnelsen. I regimet administreres tapentadol fortrinnsvis én gang daglig (sid), to ganger daglig (bid) eller tre ganger daglig (tid), idet to ganger daglig (bid) er særlig foretrukket.

5 Når det gjelder dosene, kan hvert regime deles i en titreringsfase og en kontinuerlig fase. For spesifikasjonens formål menes med "titrering" at dosen med tapentadol etter et bestemt administreringsintervall økes til den optimale dosen nås.

Regimet kan være statisk (tvunget) eller dynamisk.

10 Fortrinnsvis er regimet dynamisk, dvs. dosen økes suksessivt inntil den optimale, farmasøytisk virkningsfulle dosen for individet er nådd. Den optimale dosen kan variere individuelt og avhenger også av typen og graden av smerte som skal behandles. Fortrinnsvis defineres den optimale dosen som dosen som tilveiebringer en meningsfull forbedring av smerte med akseptable bivirkninger etter pasientens oppfatning (maksimal terapeutisk nytte). Regimet resulterer i en la-
15 vere forekomst eller alvorlighetsgrad i bivirkningene, slik som somnolens.

20 Fortrinnsvis overvåker individet oppnåelsesgraden av lindring av smerte og forekomst av bivirkninger som forårsakes av gjeldende dose tapentadol. Avhengig av vurderingen av den ønskede smertereduksjonen på den ene siden og bivirkningene på den andre siden, bestemmer individene hvorvidt dosen av tapentadol skal

- ytterligere økes (neste titreringstrinn oppover),
- holdes på gjeldende nivå (ingen ytterligere titreringstrinn) eller
- reduseres (neste titreringstrinn nedover).

25

Fortrinnsvis administreres tapentadol to ganger daglig (*bid*) under titreringsfasen med en konstant første (start-) dose i et første administreringsintervall. Etter nevnte første administreringsintervall administreres tapentadol to ganger daglig (*bid*) med en konstant andre dose i et andre administreringsintervall, med det
30 forbehold at den andre dosen er høyere enn den første dosen.

Etter nevnte andre administreringsintervall kan titreringsfasen avsluttes, dvs. administrering av tapentadol kan fortsettes to ganger daglig (*bid*) med nevnte konstante andre dose, og derved starte den kontinuerlige fasen. Under disse
35 forholdene avsluttes titreringsfasen av det faktum at dosen tapentadol som ble

administrert under det andre administreringsintervall ikke økes ytterligere. Etter nevnte andre administreringsintervall, kan titreringsfasen alternativt fortsette, dvs. tapentadol administreres to ganger daglig (*bid*) med en konstant tredje dose i et tredje administreringsintervall, med det forbehold at den tredje dose er høyere enn den andre dosen.

Etter nevnte tredje administreringsintervall kan titreringsfasen avsluttes, dvs. administrering av tapentadol kan fortsettes to ganger daglig (*bid*) med nevnte konstante tredje dose, og derved starte den kontinuerlige fasen. Etter nevnte tredje administreringsintervall kan titreringsfasen alternativt fortsette, dvs. tapentadol administreres to ganger daglig (*bid*) med en konstant fjerde dose i et fjerde administreringsintervall. På dette stadium kan dosen økes ytterligere, avhengig av de individuelle behovene til individet.

Fortrinnsvis omfatter titreringfasen minst 2 administreringsintervaller, fortrinnsvis 3, 4 eller 5 administreringsintervaller, ved hvilke ulike doser tapentadol administreres, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), noe som resulterer i hhv. bifasiske, trifasiske, tetrafasiske og pentafasiske regimer.

Fortrinnsvis omfatter titreringfasen i doseregimet minst 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 dager, mer foretrukket minst 14 dager, enda mer foretrukket 7 til 28 dager, mest foretrukket 14 til 28 dager og især 14 til 21 dager.

I en foretrukket utførelsesform er doseregimet bifasisk (to sammenhengende administreringsintervaller) og omfatter 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 til 28 dager, mer foretrukket 7 til 21 dager og mest foretrukket 7 til 14 dager, dosen tapentadol i det første administreringsintervallet er innenfor området fra 50 mg±5 % til 100 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*) og dosen tapentadol i det andre administreringsintervallet er innenfor området fra 100 mg±5 % til 150 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis påbegynnes det andre administreringsintervallet 2 til 11, mer foretrukket 3 til 7 dager etter start av administrering av tapentadol.

I en annen foretrukket utførelsesform er doseregimet trifasisk (tre sammenhengende administreringsintervaller) og omfatter 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 til 28 dager, mer foretrukket 7 til 21 dager og mest foretrukket 7 til 14 dager, dosen

tapentadol i det første administreringsintervallet er innenfor området fra 25 mg±5 % til 100 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det andre administreringsintervallet er innenfor området fra 50 mg±5 % til 150 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*) og dosen tapentadol i det tredje administreringsintervallet er innenfor området fra 100 mg±5 % til 200 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis påbegynnes det andre administreringsintervallet 2 til 11, mer foretrukket 3 til 7 dager etter start av administrering av tapentadol og det tredje administreringsintervallet påbegynnes 5 til 22, mer foretrukket 6 til 14 dager etter start av administrering av tapentadol.

I enda en annen foretrukket utførelsesform er doseregimet tetrafasisk (fire sammenhengende administreringsintervaller) og omfatter 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 til 28 dager, mer foretrukket 7 til 21 dager og mest foretrukket 14 til 21 dager, dosen tapentadol i det første administreringsintervallet er innenfor området fra 25 mg±5 % til 100 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det andre administreringsintervallet er innenfor området fra 50 mg±5 % til 150 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det tredje administreringsintervallet er innenfor området fra 100 mg±5 % til 200 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*) og dosen tapentadol i det fjerde administreringsintervallet er innenfor området fra 150 mg±5 % til 250 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis, det andre administreringsintervallet påbegynnes 2 til 11, mer foretrukket 3 til 7 dager etter start av administrering av tapentadol, det tredje administreringsintervallet påbegynnes 5 til 16, mer foretrukket 6 til 14 dager etter start av administrering av tapentadol og det fjerde administreringsintervallet påbegynnes 8 til 22, mer foretrukket 9 til 14 dager etter start av administrering av tapentadol.

I enda en annen foretrukket utførelsesform er doseregimet pentafasisk (fem sammenhengende administreringsintervaller), omfatter 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 til 28 dager, mer foretrukket 7 til 21 dager og mest foretrukket 14 til 21 dager, dosen tapentadol i det første administreringsintervallet er innenfor området fra 25 mg±5 % til 50 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det andre administreringsintervallet er innenfor området fra 50 mg±5 % til 100 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det tredje administreringsintervallet er innenfor området fra 100 mg±5 % til 150 mg±5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), dosen tapentadol i det fjerde administreringsin-

tervallet er innenfor området fra 150 mg $\pm$ 5 % til 200 mg $\pm$ 5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*) og dosen tapentadol i det femte administreringsintervallet er innenfor området fra 200 mg $\pm$ 5 % til 250 mg $\pm$ 5 %, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis påbegynnes det andre administreringsintervallet 2 til 11, mer foretrukket 3 til 7 dager etter start av administrering av tapentadol, det tredje administreringsintervallet påbegynnes 5 til 16, mer foretrukket 6 til 14 dager etter start av administrering av tapentadol, det fjerde administreringsintervallet påbegynnes 8 til 22, mer foretrukket 9 til 14 dager etter start av administrering av tapentadol og det femte administreringsintervallet påbegynnes 11 til 27, mer foretrukket 12 til 17 dager etter start av administrering av tapentadol.

De individuelle dosene som skal administreres, kan administreres ved en enkelt administreringsenhet som inneholder hele dosen eller ved flere administreringsenheter som hver inneholder en andel av nevnte hele dose. For eksempel kan en dose på 100 mg tapentadol administreres enten med en tablett som inneholder 100 mg eller med to tabletter som hver inneholder 50 mg.

Fremgangsmåten for behandling av smerte, fortrinnsvis av kronisk smerte, ifølge oppfinnelsen følger et titreringsregime. Fremgangsmåten omfatter administrering til én med behov derav

- av en dose **a** av tapentadol, fortrinnsvis en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*), under et første administreringsintervall og
- dose **b** av tapentadol, fortrinnsvis en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*), under et andre administreringsintervall etter det første administreringsintervallet,

hvor dose **a** < dose **b**.

Fortrinnsvis varer det første administreringsintervallet og det andre administreringsintervallet uavhengig av hverandre minst 1 dag, mer foretrukket minst 2 dager og især minst 3 dager.

Fortrinnsvis administreres tapentadol oralt. Fortrinnsvis administreres tapentadol to ganger daglig (*bid*). Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 90 vekt-

% av dose **b**, mer foretrukket fra 20 til 80 vekt-%, enda mer foretrukket fra 45 til 70 vekt-%.

5 I en foretrukket utførelsesform omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ytterligere oral administrering av dose **c** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et tredje administreringsintervall etter det andre administreringsintervallet, hvor dose **b** < dose **c**. Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 65 vekt-% av dose **c**, mer foretrukket fra 20 til 55 vekt-% og dose **b** er innenfor området fra 35 til 90 vekt-%
10 av dose **c**, mer foretrukket fra 45 til 80 vekt-%.

15 I en ytterligere foretrukket utførelsesform omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ytterligere oral administrering av dose **d** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et fjerde administreringsintervall etter det tredje administreringsintervallet, hvor dose **c** < dose **d** (eller hvor dose **c** > dose **d**). Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 55 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 15 til 50 vekt-%, dose **b** er innenfor området fra 35 til 75 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 40 til 70 vekt-% og dose **c** er innenfor området fra 60 til 95 vekt-% av dose **d**, mer foretrukket 65 til 90
20 vekt-%.

I enda en ytterligere foretrukket utførelsesform omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ytterligere oral administrering av dose **e** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et femte administreringsintervall etter det fjerde administreringsintervallet, hvor dose **d** < dose **e** (hvor dose **d** > dose **e**). Fortrinnsvis er dose **a** innenfor området fra 10 til 30 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 15 til 25 vekt-%, dose **b** er innenfor området fra 30 til 50 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 35 til 45 vekt-%, dose **c** er innenfor området fra 50 til 70 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 55 til 65 vekt-%
25 og dose **d** er innenfor området fra 70 til 90 vekt-% av dose **e**, mer foretrukket 75 til 85 vekt-%.
30

Fortrinnsvis omfatter det første administreringsintervallet, det andre administreringsintervallet, det eventuelle tredje administreringsintervallet, det eventuelle
35 fjerde administreringsintervallet og det eventuelle femte administreringsintervallet uavhengig av hverandre 1 til 21 dager, mer foretrukket 2 til 14 dager.

Fortrinnsvis omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen administrering av

- 5 (i) dose **a** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et første administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager,
- (ii) dose **b** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et andre administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det første administreringsintervallet,
- 10 (iii) eventuelt, dose **c** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et tredje administreringsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det andre administreringsintervallet,
- 15 (iv) eventuelt, dose **d** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et fjerde tilførselsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det tredje tilførselsintervallet, og
- (v) eventuelt, dose **e** av tapentadol en gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*) under et femte tilførselsintervall på minst 2 dager, fortrinnsvis minst 3 dager, etter det fjerde administreringsintervallet.
- 20 Fortrinnsvis er antallet tilførsler per dag samordnet, dvs. når tapentadol administreres to ganger daglig (*bid*) under det første administreringsintervallet, blir tapentadol fortrinnsvis også administrert to ganger daglig (*bid*) under det andre administreringsintervallet, dvs. verken en gang daglig (*sid*) eller tre ganger daglig (*tid*).
- 25 I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e** uavhengig valgt slik at den daglige dosen tapentadol på hver dag av hvert administreringsintervall er innenfor området fra 20 til 550 mg, mer foretrukket 30 til 530 mg og
- 30 mest foretrukket 40 til 510 mg.

Særlig foretrukket er det når fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter oral administrering av

- (i) dose **a** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) under et første administreringsintervall på minst α sammenhengende dager,
- 5 (ii) dose **b** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) under et andre administreringsintervall på minst β sammenhengende dager etter det første administreringsintervallet,
- (iii) eventuell dose **c** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) under et tredje administreringsintervall på minst χ sammenhengende dager etter det andre administreringsintervallet,
- 10 (iv) eventuell dose **d** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) under et fjerde administreringsintervall på minst δ sammenhengende dager etter det tredje administreringsintervallet, og
- (v) eventuell dose **e** av tapentadol to ganger daglig (*bid*) under et femte administreringsintervall på minst ε sammenhengende dager etter det fjerde administreringsintervallet;
- 15

hvor **a, b, c, d, e** og $\alpha, \beta, \chi, \delta, \varepsilon$ oppfyller alle krav valgt fra gruppen av krav P₁₋₉, Q₁₋₉, R₁₋₉ og S₁₋₉ som beskrevet over.

- 20 I en særlig foretrukket utførelsesform starter individene behandling med tapentadol, oralt administrert to ganger daglig (*bid*), med en dose på 50 mg $\pm$ 5 %. Etter 3 dager økes dosen til 100 mg $\pm$ 5 %. Dette er den minste dosen man kan fortsette med. Etter individets ønske kan oppadgående titrering deretter finne sted ved minimum 3-dagers intervaller (6 sammenhengende doser) i trinn på 50
- 25 mg $\pm$ 5 %. Den maksimale tillatte dosen er fortrinnsvis 250 mg $\pm$ 5 %. Etter individets ønske er også nedadgående titrering (fortrinnsvis ikke under minimumsdosen) tillatt ved anvendelse av de samme reduksjonstrinnene uten en tidsbegrensning.
- 30 I enda en annen særlig foretrukket utførelsesform starter individene behandling med tapentadol, oralt administrert to ganger daglig (*bid*), med en dose på 50 mg $\pm$ 5 %. Etter 3 dager økes dosen til 100 mg $\pm$ 5 %. Dette er den minste dosen

man kan fortsette med. Individet forblir på 100 mg $\pm$ 5 %-dosen de neste 4 dager. Deretter, dersom individet ønsker det, kan oppadgående titrering finne sted ved minimum 3-dagers intervaller (6 sammenhengende doser) i trinnvise økninger på 50 mg $\pm$ 5 %. Den maksimale tillatte dosen er fortrinnsvis 250 mg $\pm$ 5 %.

5 Etter individets ønske er også nedadgående titrering (fortrinnsvis ikke under minimumsdosen) også tillatt ved anvendelse av de samme reduksjonstrinnene uten en tidsbegrensning.

De ovenstående to utførelsesformene er særlig nyttige for behandlingen av kronisk smerte, særlig smerte som skyldes osteoartrose (hofte eller kne), lumbago, smertefull diabetisk perifer nevropati (DPN) og malign smerte.

10

I en annen særlig foretrukket utførelsesform starter individene behandling med tapentadol, oralt administrert to ganger daglig (*bid*), med en dose på 100 mg $\pm$ 5 %.

15 Dette er den minste dosen man kan fortsette med. Etter individets ønske kan oppadgående titrering deretter finne sted ved minimum 3-dagers intervaller (6 sammenhengende doser) i trinn på 50 mg $\pm$ 5 %. Den maksimale tillatte dosen er fortrinnsvis 250 mg $\pm$ 5 %. Etter individets ønske er nedadgående titrering (fortrinnsvis ikke under minimumsdosen) også tillatt ved anvendelse av de samme

20 reduksjonstrinnene uten en tidsbegrensning.

Denne utførelsesformen er særlig nyttig for behandlingen av kronisk smerte, spesielt kronisk smerte knyttet til malign tumor.

Fortrinnsvis er den vanlige startdosen 50 mg tapentadol med forlenget frisetting (PR) to ganger daglig (*bid*). Pasienter titreres individuelt til den optimale individuelle dosen, som er definert som dosen som tilveiebringer en meningsfull forbedring av smerte med akseptable bivirkninger etter oppfatning (maksimal terapeutisk nytte). Oppadgående titrering kan finne sted i intervaller i trinnvise økninger på 50 mg tapentadol med forlenget frisetting (PR) to ganger daglig (*bid*).

25

30 Nedadgående titrering bør bruke samme trinnvise reduksjon. Dosen som anvendes, skal være den laveste dosen som gir smertelindring. Tapentadol kan administreres med eller uten mat.

Fortrinnsvis er den vanlige startdosen 50 mg tapentadol med forlenget frisetting (PR) to ganger daglig (*bid*). Pasienter titreres individuelt til den optimale indivi-

35

duelle dosen, som er definert som dosen som tilveiebringer en meningsfull forbedring av smerte med akseptable bivirkninger etter pasientens oppfatning (maksimal terapeutisk nytte). Oppadgående titrering kan finne sted i et minimum på 3-dagers intervaller (6 sammenhengende doser) i trinnvise økninger på 50 mg tapentadol med forlenget frisetting (PR) to ganger daglig (*bid*). Nedadgående titrering ved anvendelse av de samme trinnvise reduksjonene kan foretas uten tidsbegrensning. Dosen som anvendes, skal være den laveste dosen som gir smertelindring. Maksimumsdosen er 250 mg tapentadol med forlenget frisetting (PR) to ganger daglig (*bid*). Tapentadol kan administreres med eller uten mat.

I en annen foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er dose **a**, dose **b**, eventuell dose **c**, eventuell dose **d** og eventuell dose **e** uavhengig valgt slik at den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av tapentadol er innenfor området fra 0,1 til 10 000 ng/ml, mer foretrukket 1,0 til 9000 ng/ml, enda mer foretrukket 2,0 til 8000 ng/ml, mest foretrukket 3,0 til 1000 ng/ml og især 5,0 til 300 ng/ml på et hvilket som helst tidspunkt, bortsett fra startfasen på én, to eller tre dager.

I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen,

- administreres tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et første administreringsintervall på α dager, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_{α} av tapentadol;
- deretter administreres tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et andre administreringsintervall på β dager etter nevnte første administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_{β} av tapentadol;
- deretter administreres, eventuelt, tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et tredje administreringsintervall på χ dager etter nevnte andre administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_{χ} av tapentadol;
- deretter administreres, eventuelt, tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et fjerde administreringsintervall på δ dager etter nevnte tredje administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_{δ} av tapentadol; og,

- deretter administreres, eventuelt, tapentadol, fortrinnsvis to ganger daglig (*bid*), under et femte administreringsintervall på ε dager etter nevnte fjerde administreringsintervall, hvorved det etter 24 timer tilveiebringes en gjennomsnittlig serumkonsentrasjon C_{ε} av tapentadol, hvor α , β , χ , δ , ε og C_{α} , C_{β} , C_{χ} , C_{δ} , C_{ε} oppfyller alle krav valgt fra gruppen av krav T_{1-9} , U_{1-9} , V_{1-9} og W_{1-9} :

5

[ng/ml]	d	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7	T_8	T_9
$C_{\alpha} = 9 \pm 75 \%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
$C_{\beta} = 18 \pm 75 \%$	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
$C_{\chi} = 35 \pm 75 \%$	χ	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
$C_{\delta} = 55 \pm 75 \%$	δ	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$
$C_{\varepsilon} = 69 \pm 75 \%$	ε	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$
[ng/ml]	d	U_1	U_2	U_3	U_4	U_5	U_6	U_7	U_8	U_9
$C_{\alpha} = 18 \pm 75 \%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
$C_{\beta} = 35 \pm 75 \%$	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
$C_{\chi} = 55 \pm 75 \%$	χ	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_{\delta} = 69 \pm 75 \%$	δ	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_{\varepsilon} = 90 \pm 75 \%$	ε	$0/\geq 2$	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
[ng/ml]	d	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6	V_7	V_8	V_9
$C_{\alpha} = 18 \pm 75 \%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
$C_{\beta} = 35 \pm 75 \%$	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
$C_{\chi} = 69 \pm 75 \%$	χ	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
[ng/ml]	d	W_1	W_2	W_3	W_4	W_5	W_6	W_7	W_8	W_9
$C_{\alpha} = 35 \pm 75 \%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
$C_{\beta} = 55 \pm 75 \%$	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6

[ng/ml]	d	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉
C_x = 69±75 %	χ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6
C_δ = 90±75 %	δ	0/≥ 2	0/≥ 3	0/≥ 3	0/≥ 4	0/≥ 4	0/≥ 5	0/≥ 5	0/≥ 6	0/≥ 6

I ytterligere foretrukkede utførelsesformer er marginene i serumkonsentrasjonene **C_α**, **C_β**, **C_χ**, **C_δ**, **C_ε** i tabellene over ±67 % i stedet for ±75 %, mer foretrukket ±50 %, enda mer foretrukket ±40 % eller ±35 %, mest foretrukket ±30 % eller ±25 % og især ±20 %, ±15 %, ±10 % eller ±5 %. Vanligvis behøves omtrent 24 timer for å oppnå stasjonære betingelser innen et gitt administreringsintervall under økning (eller reduksjon) av dosen tapentadol fra dosen administrert under det foregående administreringsintervallet til dosen administrert under det neste administreringsintervallet.

Som allerede nevnt over, omfatter det generelle doseregimet vanligvis en titreringsfase etterfulgt av en kontinuerlig fase. I en foretrukket utførelsesform omfatter det the generelle doseregimet (titreringfase + kontinuerlig fase) minst 10 sammenhengende dager, mer foretrukket minst 20 sammenhengende dager, enda mer foretrukket minst 30 sammenhengende dager, enda mer foretrukket minst 50 sammenhengende dager, mest foretrukket minst 70 sammenhengende dager og især minst 90 sammenhengende dager.

I en foretrukket utførelsesform avsluttes den generelle administreringen etter at titreringsfasen og den påfølgende kontinuerlige fasen er fullført, dvs. etter den kontinuerlige fasen suppleres det fortrinnsvis ikke med noen andre titreringfase (f.eks. nedadgående titrering, seponering av legemidlet). Med andre ord blir administreringen av tapentadol på slutten av det generelle doseregimet fortrinnsvis avsluttet umiddelbart, dvs. fra den fulle dosen (siste regulære dose) i den kontinuerlige fasen ned til null uten mellomdoser.

Det er overraskende nok påvist at for tapentadol er forekomsten av milde til moderate abstinenssymptomer ved slutten av et langvarig doseregime etter seponering av legemiddelet vesentlig færre enn ved andre opioider, slik som oksykodon. Det er således liten indikasjon på behovet for gradvis seponering av legemiddelet (nedadgående titrering) ved slutten av det samlede doseregimet.

Ytterligere foretrukkede utførelsesformer av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er beskrevet i forbindelse med de ytterligere aspektene av oppfinnelsen.

- 5 Titreringen av tapentadol er virkningsfull med henblikk på å redusere seponeringer som skyldes bivirkninger samtidig som forbindelsens smertestillende egenskaper bevares. Dette gjelder især pasienter som tidligere har hatt vanskelig for å tolerere et smertestillende middel på grunn av bivirkningene, slik som somnolens. Dette resultatet er basert på den kumulative andelen av pasienter
10 som seponerte bruk av midlet på grunn av bivirkninger.

Eksempler

Følgende eksempler beskriver oppfinnelsen nærmere og er ment å illustrere oppfinnelsen, men ikke begrense dens omfang.

A) KOMPARATIVT EKSEMPEL C-1 (uten titrering)

Design:

- En randomisert, dobbeltblind multidosestudie med parallelle grupper, hvilken vurderer effekten og sikkerheten av 3 doser med tapentadol med forlenget frisetting (*bid*) (25 mg, 50 mg og 100 mg) sammenlignet med oksykodon med forlenget frisetting (*bid*) 20 mg og placebo over 28 dager hos pasienter med artrose i hofte og/eller kneledd.
20

Forsøkspersoner:

40–75 år, mannlige og kvinnelige pasienter.

375 pasienter, randomisert til placebo, standardopioid, tapentadol.

Behandlingsregime:

Dag 1 bare kveldsdose

Dag 2 – Dag 28 *bid*

Dag 29 bare morgendose.

B) KOMPARATIVT EKSEMPEL C-2 (uten titrering)**Design:**

5 En randomisert, dobbeltblind multidosestudie med parallelle grupper, hvilken vurderer effekten og sikkerheten av tapentadol med forlenget frisetting 25, 50 og 100 mg sammenlignet med placebo og tramadol med forlenget frisetting 100 mg hos pasienter med kronisk lumbago.

Forsøkspersoner:

10 Mannlige og kvinnelige pasienter 18–75 år med tidligere lumbago i minst 6 måneder som har krevd regelmessig behandling i minst 60 av de 90 siste dager. 430 pasienter, randomisert til placebo, tramadol 100 mg med forlenget frisetting, 3 doser med tapentadol.

Behandlingsregime:

Daglig *bid* i 28 dager

15

C) EKSEMPEL E-1 (tvunget titrering – statisk regime)**Design:**

20 En randomisert, dobbeltblind studie med parallelle grupper, hvilken vurderer effekten og sikkerheten av to titreringsregimer for tapentadol med forlenget frisetting (25 mg, 50 mg, 100 mg og 100 mg, 150 mg, 200 mg av fri base av tapentadol) gitt oralt to ganger daglig (*bid*) sammenlignet med placebo og oksykodon med kontrollert frisetting (10 mg, 10 mg, 20 mg) hos pasienter med kroniske smerter på grunn av osteoartrose i kneet.

Forsøkspersoner:

25 Mannlige og kvinnelige pasienter ≥ 40 år diagnostisert med osteoartrose i kneet

Behandlingsregime:

Pasientene startet med den laveste dosen i titreringsfasen de 3 første dagene og opptitrerte til mellomdosen på dag 4. Forsøkspersonene ble holdt på mellomdose de 11 neste dagene. Etter disse 11 dagene startet pasientene vedlikeholdsfasen og fikk den høyeste dosen i hvert regime de 14 resterende dagene. Forsøkspersoner som ikke tolererte den høyeste dosen etter å ha fått denne dosen i minst 3 dager, fikk nedtitrere til mellomdosen. Nedtitrering var tillatt bare én gang under vedlikeholdsfasen med fast dose.

D) EKSEMPEL E-2 (tvunget titrering – statisk regime)**Design:**

En randomisert, dobbeltblind studie med parallelle grupper, hvilken sammenligner effekten og sikkerheten av to titreringsregimer for tapentadol med forlenget frisetting (25 mg–50 mg–100 mg og 100 mg–150 mg–200 mg) gitt oralt to ganger daglig (*bid*) og tramadol med forlenget frisetting (100 mg–150 mg–200 mg) p.o. *bid* til placebo hos pasienter med moderate til alvorlige kroniske smerter på grunn av lumbago.

Forsøkspersoner:

Mannlige og kvinnelige pasienter ≥ 18 år diagnostisert med lumbago i minst 3 måneder.

Behandlingsregime:

Pasientene tok den første dosen og fortsatte på den laveste dosen i behandlingsregimet i 3 dager (dvs. 6 doser). Etter den sjette dosen titrerte pasientene til mellomdosen i behandlingsregimet og fortsatte på denne mellomdosen i 11 dager (dvs. 22 doser). Opptitrering var obligatorisk. Pasienter som ikke tolererte legemiddelet i studien, ble fjernet fra studien. Etter den tjueandre dosen titrerte pasientene til sluttdosen i behandlingsregimet og fortsatte på denne sluttdosen i 14 dager.

E) Anvendelse av modellering og simulering til å anslå virkningen av dosetitrering med tapentadol på forekomst av somnolens.

Det ble undersøkt ved hjelp av PK/PD-modellering og -simulering om dosetitrering ville gi en fordel for utvikling av bivirkninger. Anslaget av fordelene med dosetitrering var basert på somnolens som en indikator for typiske opioidrelaterte bivirkninger. Det var også en av de vanligst forekommende bivirkningene, hvilket muliggjorde en modellering og simulering med tilstrekkelig påregnelighet.

Det ble tatt konsentrasjonsmålinger fra komparativt eksempel C-1 og C-2, begge uten dosetitrering. Eksempel E-1 og E-2 i de samme indikasjonene ble benyttet til å få PK/PD-informasjon under dosetitrering. I alle studier ble bivirkninger notert.

En PK-populasjonsmodell ble bygget opp over alle studier ved hjelp av NONMEM V nivå 1.1, og en PK/PD-populasjonsmodell ble bygget opp for somnolens for studier i eksempel E-1 og E-2. Det ble foretatt simuleringer ved hjelp av Trial Simulator 2.1, idet det ble tatt hensyn til PK/PD-modellen for somnolens fastsatt for dataene fra studiene i eksempel E-1 og E-2 og PK-populasjonsmodellen uten kovariater for alle 4 studier.

Resultater av PK/PD for somnolens:

Figur 5 (tapentadol – observasjoner av somnolens kontra konsentrasjon med en 2-graders polynomial tilpasning) og figur 6 (tapentadol – observasjoner av somnolens kontra konsentrasjon med en 6-graders polynomial tilpasning) viste tydelig at selv om dosene og konsentrasjonene var klart lavere i studiene i komparativt eksempel C-1 og C-2, forekom bivirkninger vanligvis ved en langt lavere konsentrasjon sammenlignet med studiene i eksempel E-1 og E-2, hvor dosetitrering ble anvendt.

Av figur 6 fremgår det at i området av konsentrasjoner hvor det fantes tilstrekkelig somnolens, løper kurvene for studiene med og uten dosetitrering nesten parallelt, men endret seg til lavere konsentrasjoner hvis det ikke ble anvendt titrering. Den nedadgående bøyen i enden av den polynomiale regresjonen skyldes en mangel på høye konsentrasjoner, et fenomen som er normalt ved en polynomial med høy grad.

På grunn av kurvenes likhet og det lavere antallet datapunkter i studiene i komparativt eksempel C-1 og C-2 ble det ikke bygget opp noen modell for dette

PK/PD-forholdet. I stedet ble tallene påvist for eksempel E1 og E2 tilpasset slik at resultatene av simuleringen av komparativt eksempel C-1 og C-2 ville minne om kurven på figur 5 og 6.

5 Følgende ligninger, oppnådd ved modellering, ble anvendt til å fastslå sannsynligheten for somnolens for dosetitreringen: $\text{Logit} = -3,4 + 0,000445 \cdot \text{Konsentrasjon}^{1,74}$

10 For fast dose ble følgende ligning utledet av ovenstående ligning basert på figur 5 og 6: $\text{Logit} = -3,4 + 0,0009 \cdot \text{Konsentrasjon}^{1,74}$

Figur 7 viser en skjematisk illustrasjon av titeringsregimet anvendt for tapentadol i de kliniske studiene.

Resultater av PK/PD-simuleringer:

15 PK-populasjonsmodellen sammen med forholdet mellom konsentrasjoner og somnolens ble anvendt til å simulere 2000 pasienter, 1000 pasienter med dosetitrering (1 uke 58 mg, 1 uke 116 mg, 2 uker 233 mg tapentadol HCl) og 1000 pasienter uten dosetitrering (4 uker ved 233 mg). Det ble simulert at sannsynligheten i begge utførelser ville være når forsøkspersonen ble spurt om ved-

20 kommende hadde somnolens tre ganger per dag i sju dager i den 4. behandlingsuken. Det ble ikke tatt hensyn til frafall i simuleringprosedyrene.

Resultatet indikerer tydelig at antallet somnolensepisoder var langt lavere i gruppen som fikk dosetitrering. Til sammen var antallet somnolensepisoder i den

25 siste behandlingsuken 15,5 % i gruppen med dosetitrering vs. 33,2 % i gruppen med fast dose. Gjennomsnittet av konsentrasjonene på hvert av tidspunktene hvor spørsmålet om somnolens ble stilt, var nesten identisk i de to dosegruppene. Hvis det bare tas hensyn til den siste konsentrasjonen under det siste besøket, var forekomsten av somnolens 7,6 % i gruppen med dosetitrering kontra

30 12,9 % i gruppen med fast dose.

I studiene som ikke anvendte titrering, forekom somnolens hos 4,3 % av pasientene ved en samlet daglig dose på 172 mg tapentadol (base) (data samlet fra begge studiene). Men i studiene som anvendte tvunget titrering, forekom som-

35 nolens hos 6 % av pasientene ved en samlet daglig dose på 200 mg, og hos

12 % av pasientene ved en samlet daglig dose på 400 mg tapentadol(base) (data samlet fra begge studiene).

F) Sammenligning – titrering av oksykodon

Figur 8 (oksykodon – observasjoner av somnolens kontra konsentrasjon med en lineær tilpasning) indikerer at ved administrering av oksykodon ifølge titreringsregimet i eksempel E-1 er det ingen sammenlignbar effekt på undertrykkelse av somnolens.

G) Konsentrasjoner av tapentadol i serum

Figur 9 A/B viser en matematisk analyse av fordelingen av konsentrasjoner av tapentadol (ng/ml) etter administrering i de komparative kliniske utprøvingene (komparativt eksempel C-1 og C-2).

Figur 10 A/B viser en matematisk analyse av fordelingen av konsentrasjoner av tapentadol (ng/ml) etter administrering i de kliniske utprøvingene ifølge oppfinnelsen (eksempel E-1 og E-2).

H) EKSEMPEL E-3 (slutt på administreringsregime)

Symptomene på opioidabstinens etter langtidsbehandling (90 dager) med tapentadol med umiddelbar frisetting sammenlignet med oksykodon med umiddelbar frisetting ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind fase III-multisenterstudie med aktiv kontroll, parallelle grupper og fleksibel dose hos pasienter med kronisk lumbago på grunn av osteoartrose i kneet eller hoften. Pasientene (N = 849) ble i et forhold på 4 : 1 tilfeldig tildelt en fleksibel dose med tapentadol med umiddelbar frisetting (50 eller 100 mg/dose, høyst 600 mg/dag) eller oksykodon med umiddelbar frisetting (10 eller 15 mg/dose, høyst 90 mg/dag) hver 4. til 6. time. Symptomer på abstinens etter opioidseponering ble undersøkt ved hjelp av spørreskjemaene COWS (Clinical Opioid Withdrawal Score) og SOWS (Subjective Opioid Withdrawal Score). Basert på COWS-vurdering 2 til 4 dager etter seponering av legemiddelet i studien var det vesentlig færre pasienter som rapporterte milde til moderate abstinenssymptomer i gruppen som fikk tapentadol med umiddelbar frisetting (17 %), enn i gruppen som fikk oksykodon med umiddelbar frisetting (29 %; nominal P < 0,05 ved hjelp av Cochran-Mantel-Hänszel-testen). Det gjennomsnittlige totale SOWS-resultatet, 2 til 4 dager etter

siste inntak av legemiddelet i studien, var lavere for gruppen som fikk tapentadol med umiddelbar frisetting (6,9), enn for gruppen som fikk oksykodon med umiddelbar frisetting (8,7). Den tilsvarende P-verdien (variensanalysemodell) viste ingen vesentlig forskjell mellom behandlingsgruppene. 5 eller flere dager etter siste inntak av legemiddelet i studien var i tillegg det gjennomsnittlige totale SOWS-resultatet 6,3 for gruppen som fikk tapentadol med umiddelbar frisetting, og 7,0 for gruppen som fikk oksykodon med umiddelbar frisetting (ingen vesentlig forskjell). Disse funnene antyder at selv om det foreligger en mulighet for abstinens, er det liten indikasjon på behov for gradvis seponering av legemiddelet.

5

10

P a t e n t k r a v

5 **1.** Tapentadol til anvendelse under smertebehandling, hvor

– dose **a** med tapentadol administreres under et første administreringsintervall og

– dose **b** med tapentadol administreres under et andre administreringsintervall etter nevnte første administreringsintervall

10 hvor dose **a** < dose **b**.

2. Tapentadol ifølge krav 1, hvor dose **a** og dose **b** med tapentadol administreres én gang daglig (*sid*), to ganger daglig (*bid*) eller tre ganger daglig (*tid*).

15 **3.** Tapentadol ifølge krav 1 eller 2, hvor dose **a** er innenfor området fra 10 til 90 vekt-% av dose **b**.

20 **4.** Tapentadol ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor dose **c** med tapentadol administreres under et tredje administreringsintervall, etter det andre administreringsintervallet, hvor dose **b** < dose **c**.

5. Tapentadol ifølge krav 4, hvor dose **a** er innenfor området fra 10 til 65 vekt-% av dose **c** og hvor dose **b** er innenfor området fra 35 til 90 vekt-% av dose **c**.

25 **6.** Tapentadol ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor dose **a**, dose **b** og eventuelt dose **c** i hvert tilfelle er valgt uavhengig av hverandre, slik at den daglige dosen med tapentadol alltid er innenfor området fra 20 til 550 mg.

30 **7.** Tapentadol ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor dose **a** er lavere enn den farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdosen med tapentadol.

8. Legemiddel omfattende

- minst én administreringsenhet **A** inneholdende dose **a** med tapentadol og
- minst én administreringsenhet **B** inneholdende dose **b** med tapentadol, hvor dose **a** < dose **b**

5 til anvendelse under smertebehandling, hvor nevnte minst én administreringsenhet **A** administreres under et første administreringsintervall på minst én dag, og hvor nevnte minst én administreringsenhet **B** administreres under et andre administreringsintervall på minst én dag etter nevnte første administreringsintervall.

10

9. Legemiddel ifølge krav 8, hvor dose **a** er innenfor området fra 10 til 90 vekt-% av dose **b**.

15

10. Legemiddel ifølge krav 8 eller 9, hvilket ytterligere omfatter minst én administreringsenhet **C** inneholdende dose **c** med tapentadol, hvor dose **b** < dose **c**, hvor nevnte minst én administreringsenhet **C** administreres under et tredje administreringsintervall på minst én dag etter nevnte andre administreringsintervall.

20

11. Legemiddel ifølge krav 10, hvor dose **a** er innenfor området fra 10 til 65 vekt-% av dose **c** og hvor dose **b** er innenfor området fra 35 til 90 vekt-% av dose **c**.

25

12. Legemiddel ifølge et hvilket som helst av krav 8 til 11, hvor dose **a**, dose **b** og eventuelt dose **c** i hvert tilfelle uavhengig av hverandre er innenfor området fra 10 til 275 mg.

30

13. Legemiddel ifølge et hvilket som helst av krav 8 til 12, hvor dose **a** er lavere enn den farmasøytisk virkningsfulle smertebehandlingsdosen med tapentadol.

14. Legemiddel ifølge et hvilket som helst av krav 8 til 13, hvilket omfatter

- (i) et flertall av administreringsenheter **A** inneholdende dose **a** med tapentadol,

(ii) et flertall av administreringsenheter **B** inneholdende dose **b** med tapentadol, og

(iii) eventuelt et flertall av administreringsenheter **C** inneholdende dose **c** med tapentadol,

5 hvor nevnte flertall av administreringsenheter **A** administreres under et første administreringsintervall på minst 2 dager, nevnte flertall av administreringsenheter **B** administreres under et andre administreringsintervall på minst 2 dager etter det første administreringsintervallet, og nevnte flertall av administreringsenheter **C** administreres under et tredje administreringsintervall på minst 2 dager etter det andre administreringsintervallet.

15. Legemiddel ifølge krav 14, hvilket omfatter

(i) et flertall av administreringsenheter **A** inneholdende dose **a** med tapentadol,

15 (ii) et flertall av administreringsenheter **B** inneholdende dose **b** med tapentadol, og

(iii) eventuelt et flertall av administreringsenheter **C** inneholdende dose **c** med tapentadol,

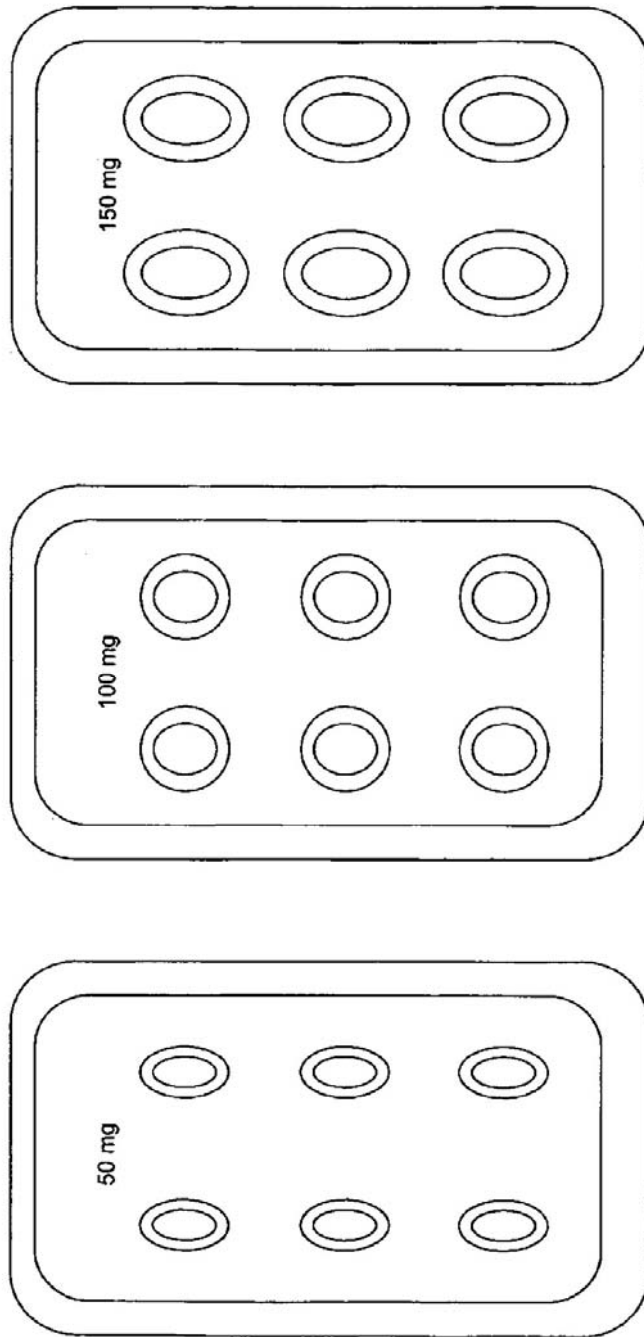
20 hvor nevnte flertall av administreringsenheter **A** administreres oralt to ganger daglig (*bid*) under et første administreringsintervall på minst α sammenhengende dager, idet nevnte flertall av administreringsenheter **B** administreres oralt to ganger daglig (*bid*) under et andre administreringsintervall på minst β sammenhengende dager etter det første administreringsintervallet, og nevnte eventuelle flertall av administreringsenheter **C** administreres oralt to ganger daglig (*bid*)

25 under et tredje administreringsintervall på minst χ sammenhengende dager etter det andre administreringsintervallet,

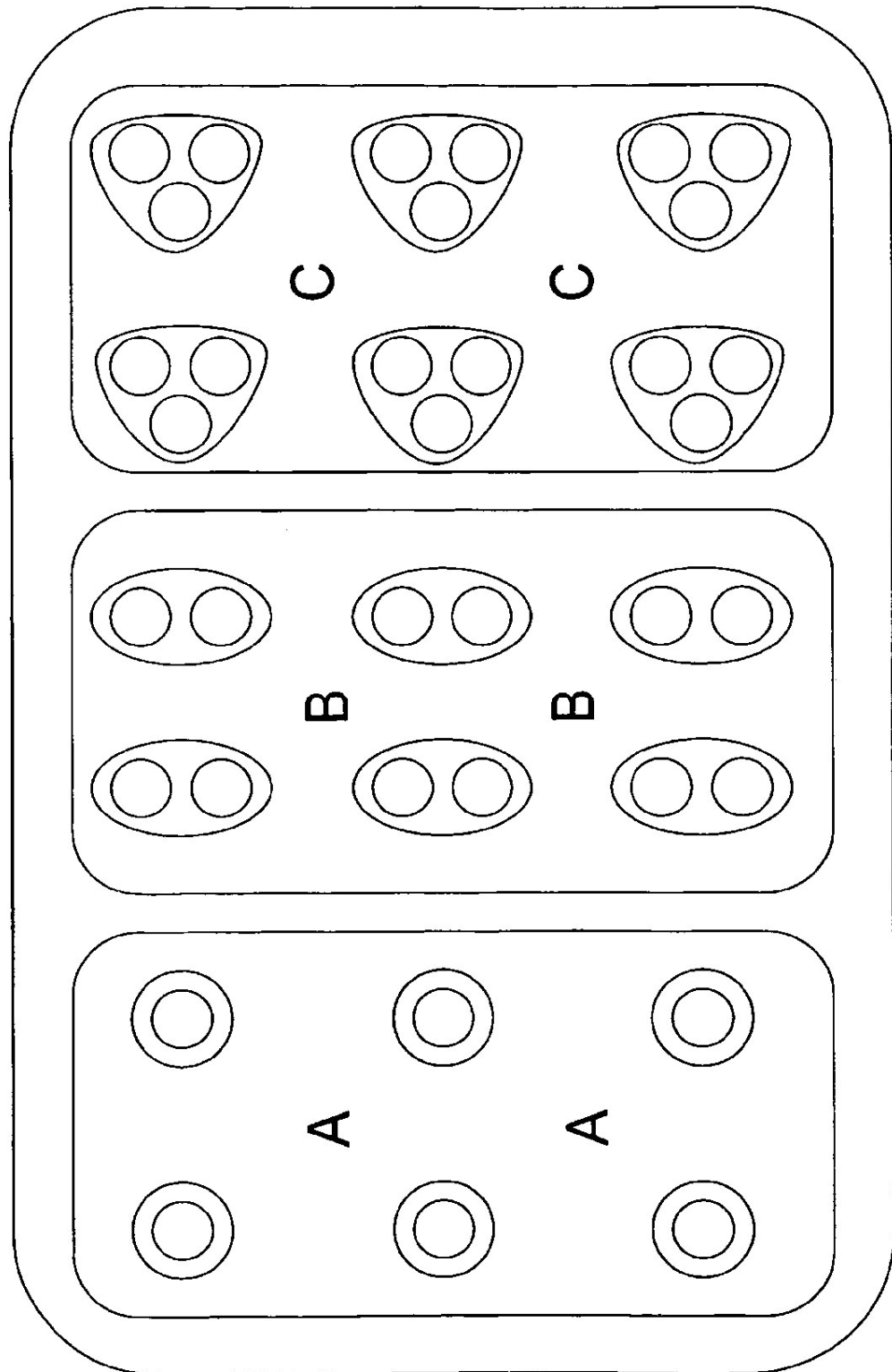
hvor **a**, **b**, **c** og α , β , χ oppfyller krav P, Q, R, eller S:

[mg]/[dager]	P	Q	R	S
(a /α)	(25±5 %≥ 2)	(50±5 %≥ 2)	(100±5 %≥ 2)	(100±5 %≥ 2)
(b /β)	(50±5 %≥ 2)	(100±5%≥ 2)	(150±5 %≥ 2)	(150±15 %≥ 2)
(c /χ)	(100+5 %≥ 2)	(150±5%≥ 0)	(250±5 %≥ 0)	(200±5 %≥ 0)

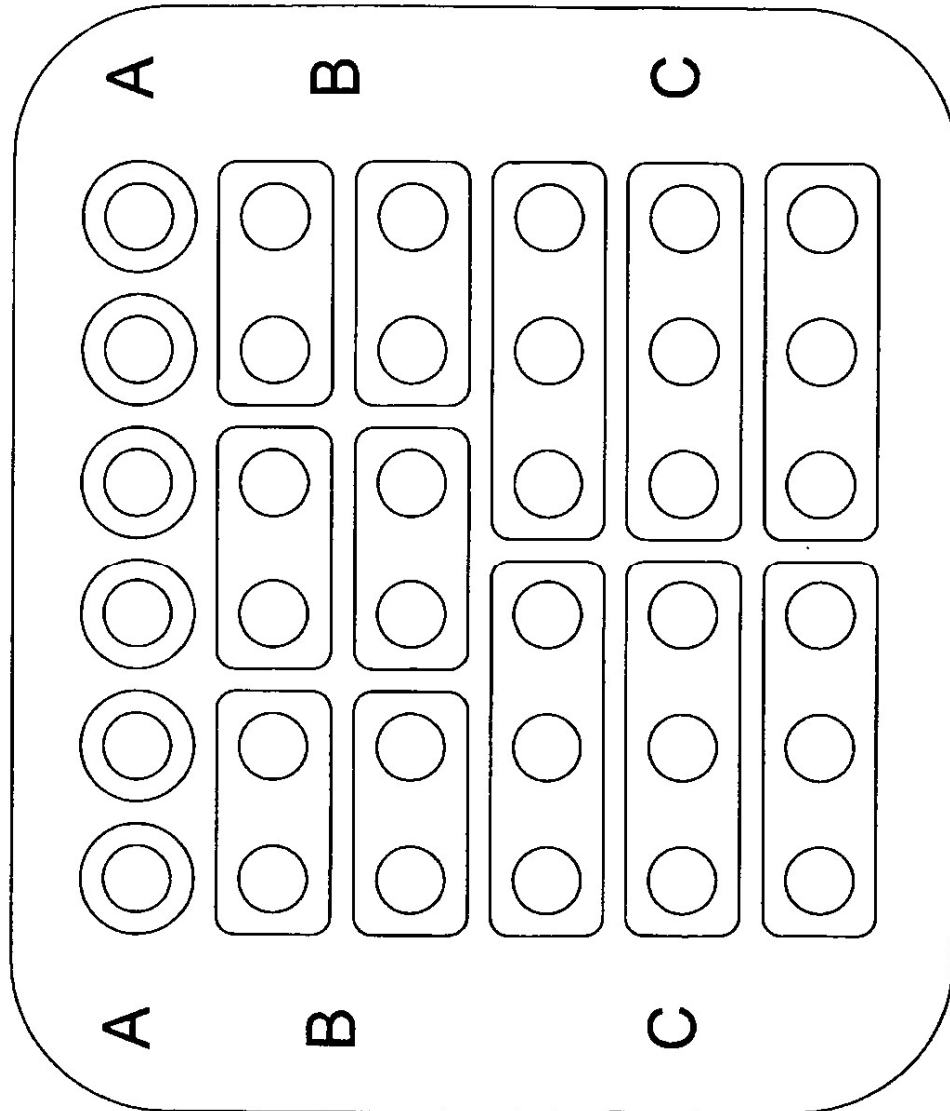
Figur 1



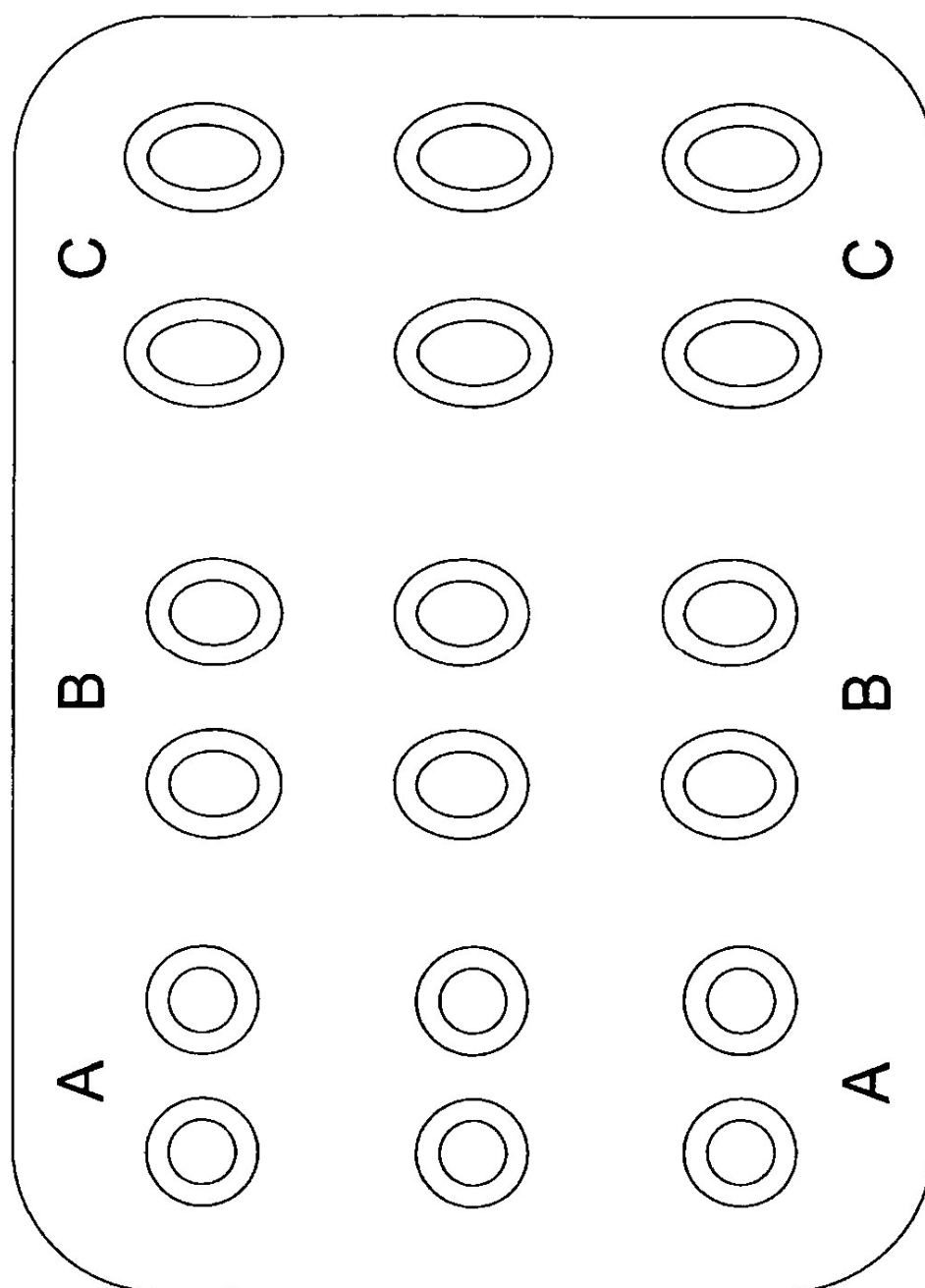
Figur 2



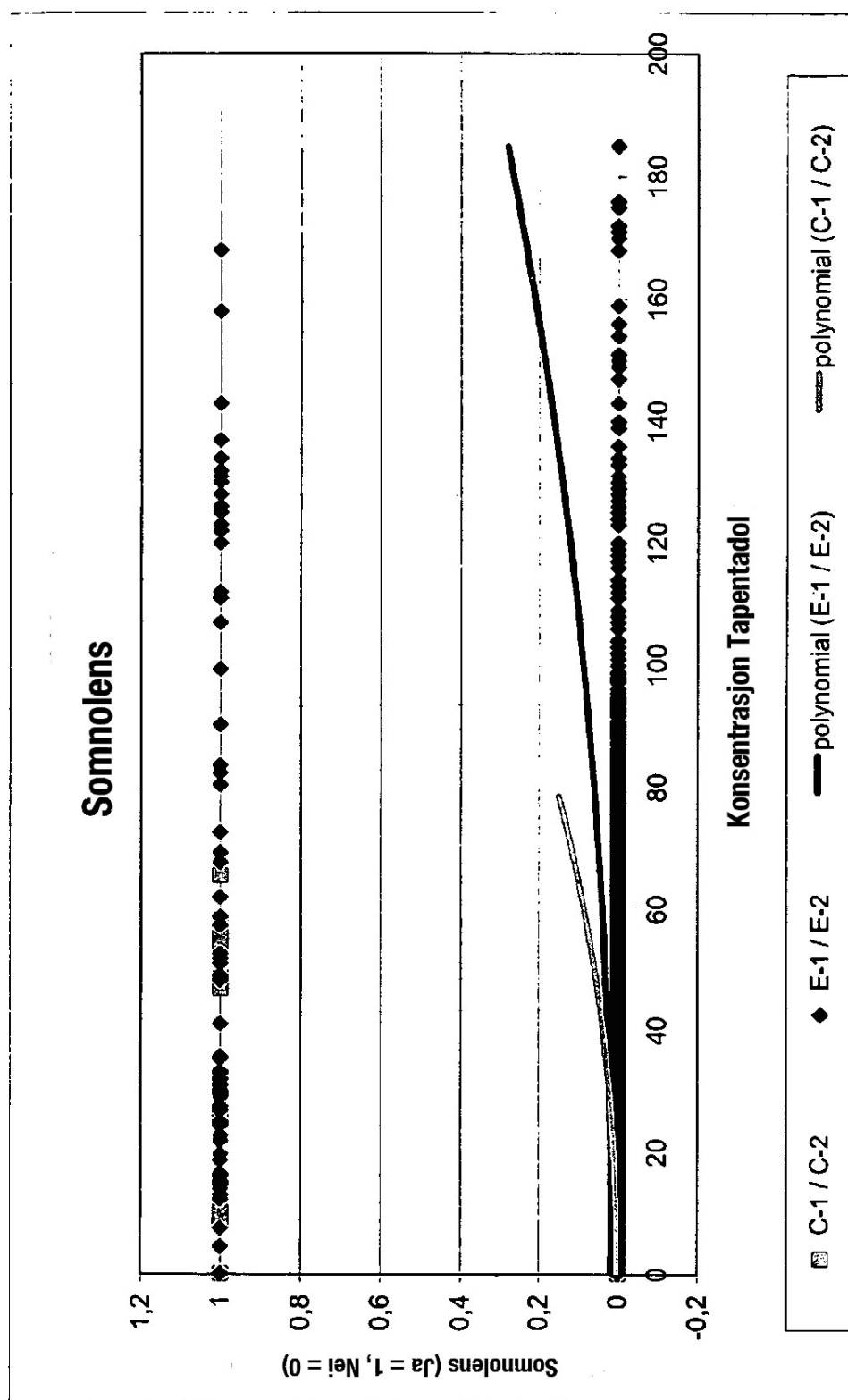
Figur 3



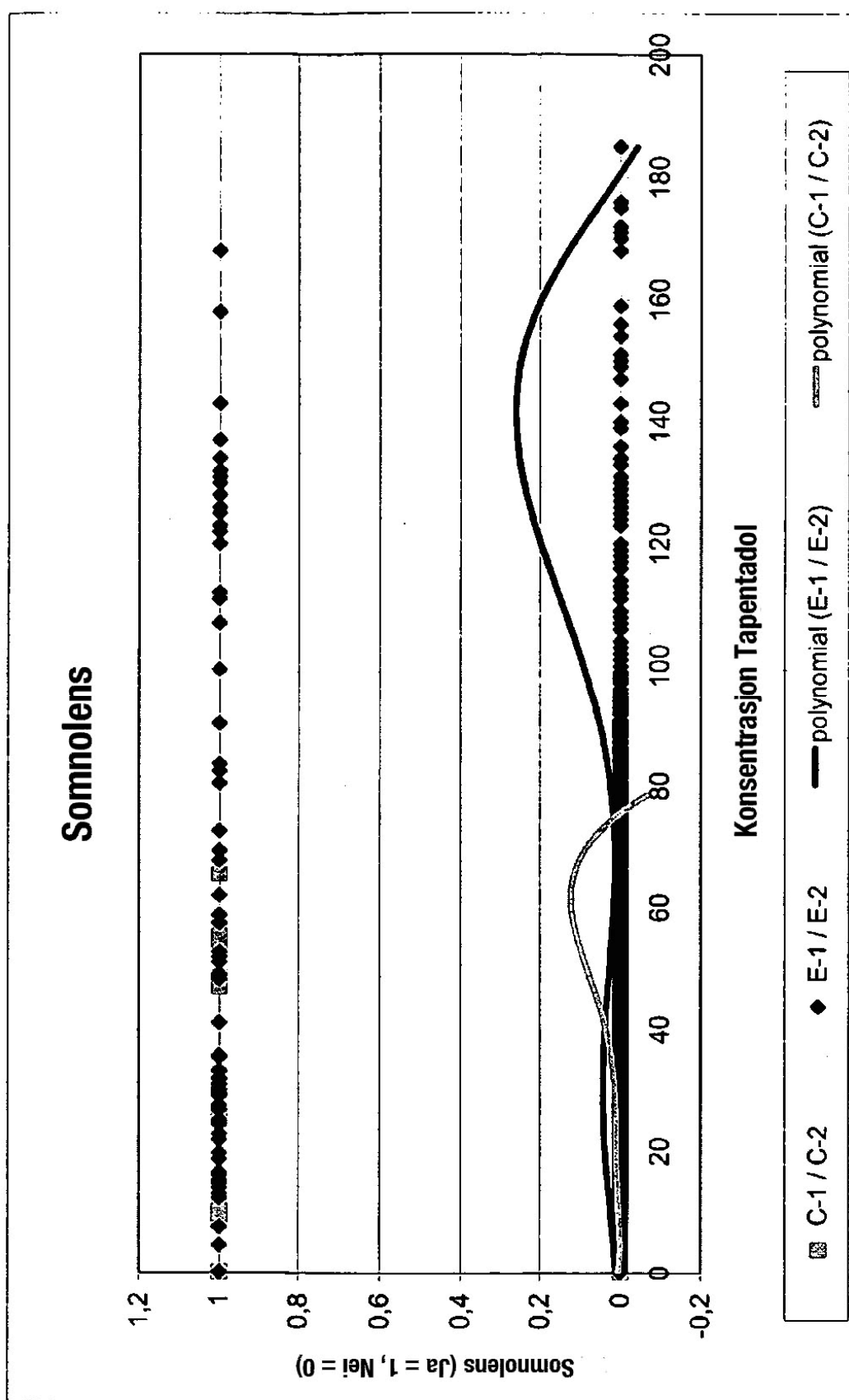
Figur 4



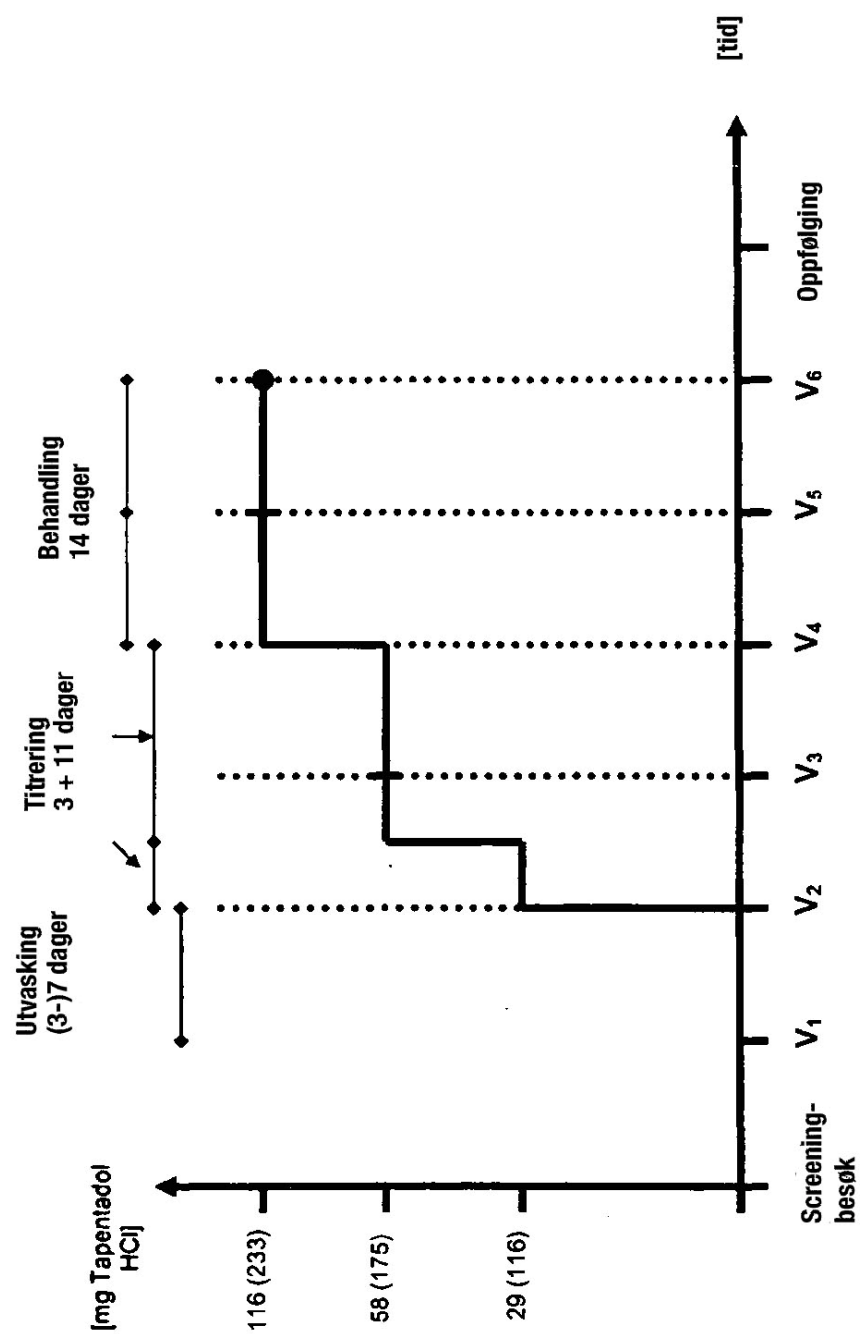
Figur 5



Figur 6

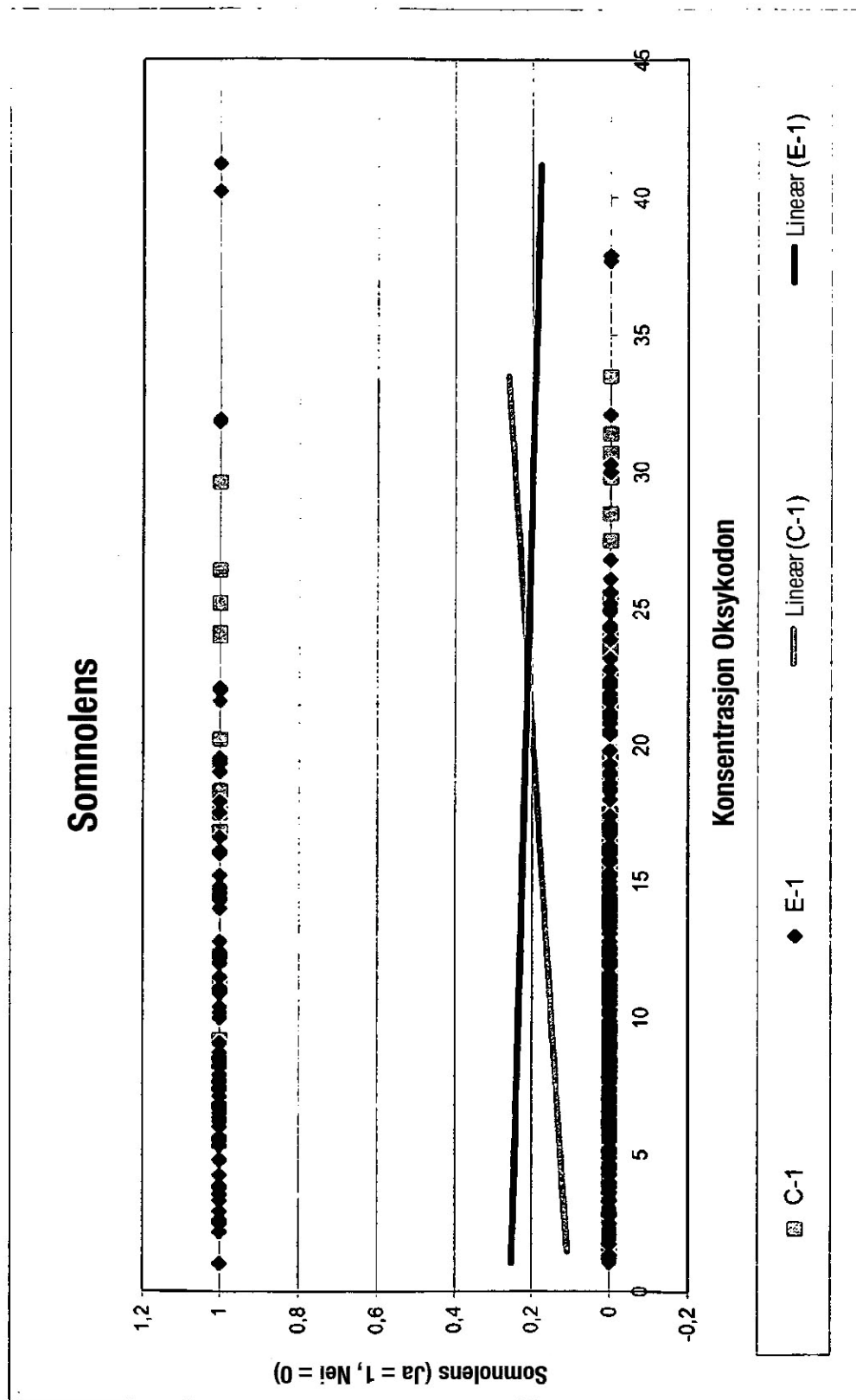


Figur 7



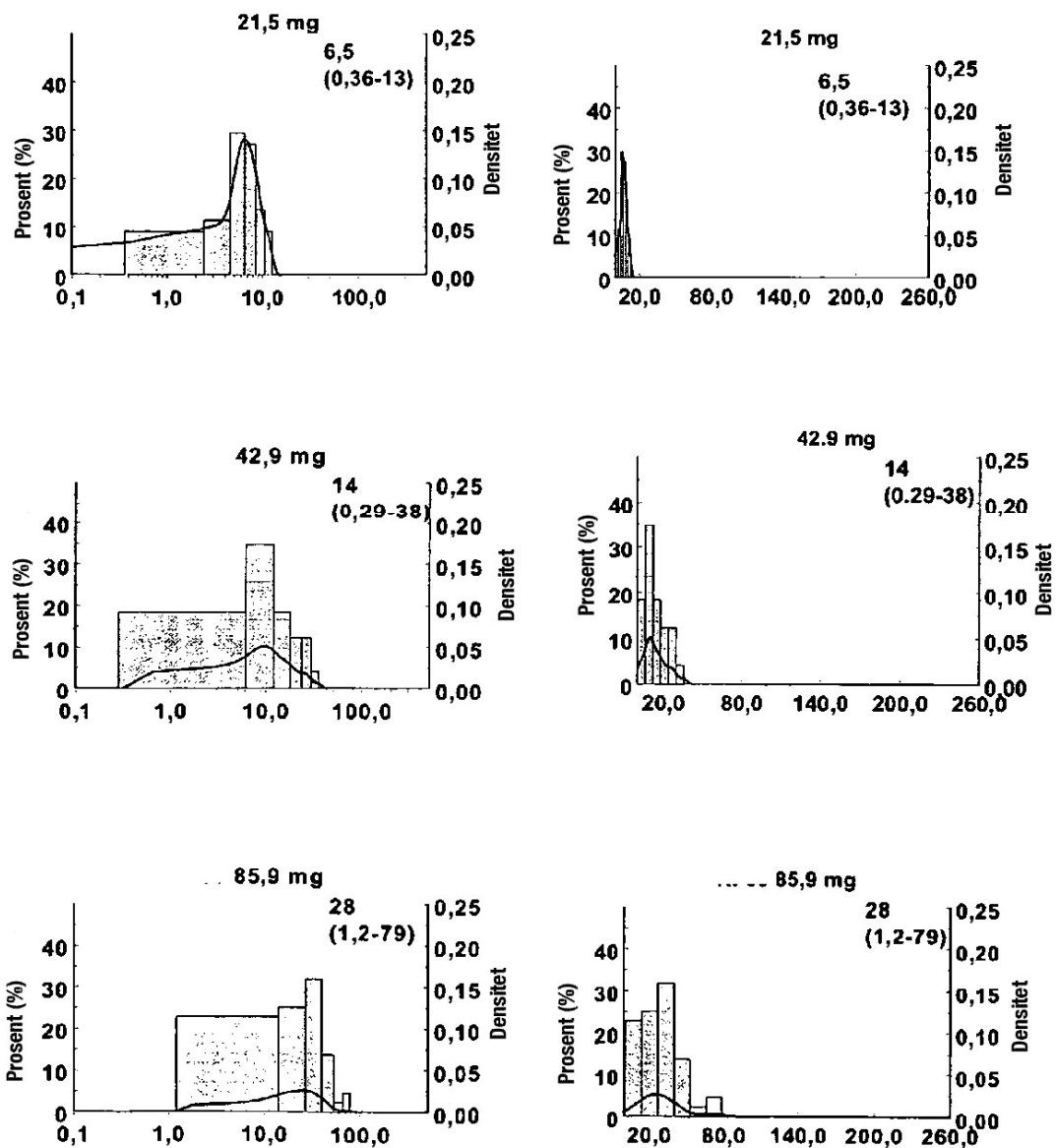
* tilsvarer 25 (100), 50 (150), 100 (200) mg fri base av Tapentadol

Figur 8



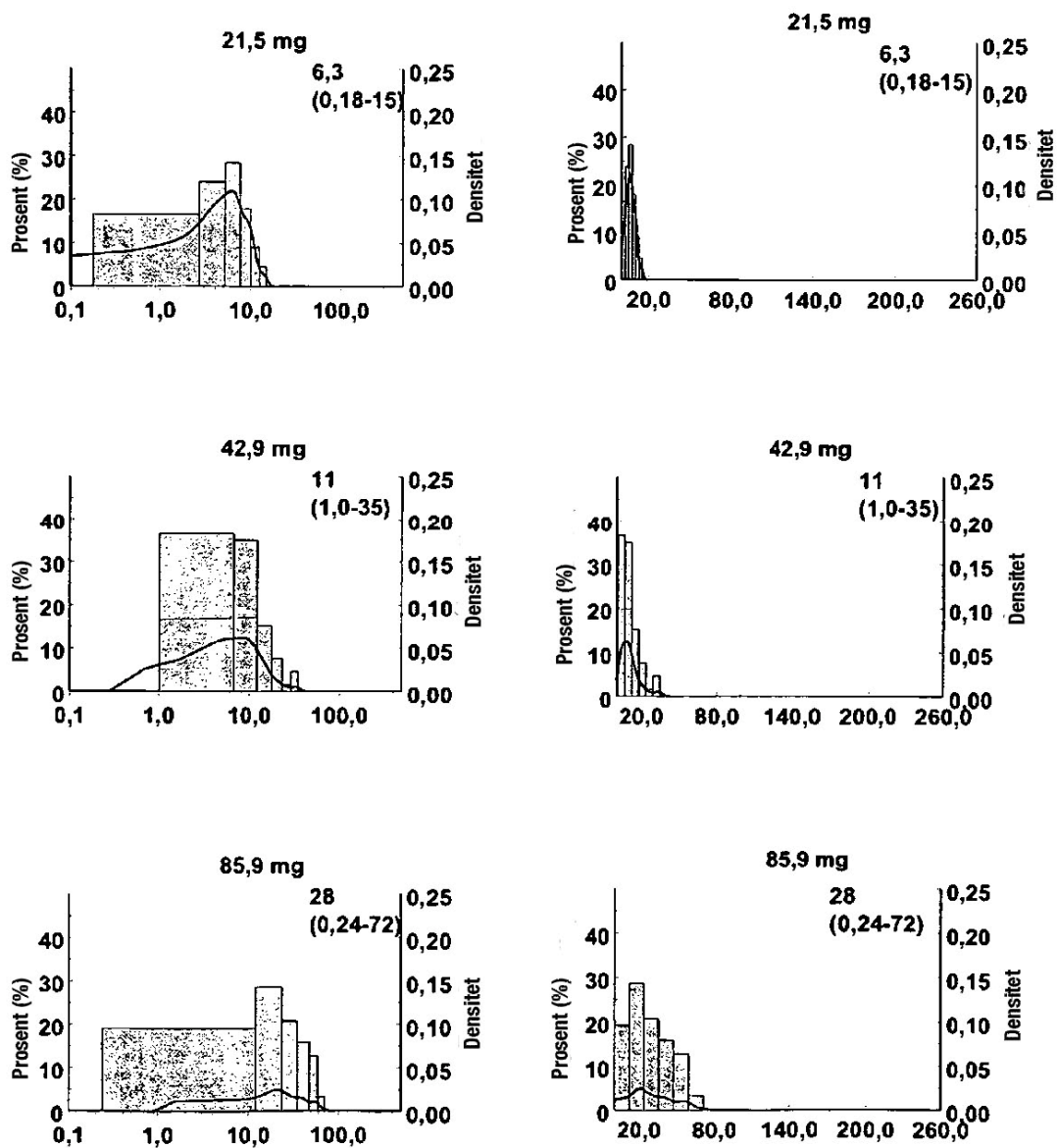
Figur 9 A

C-1



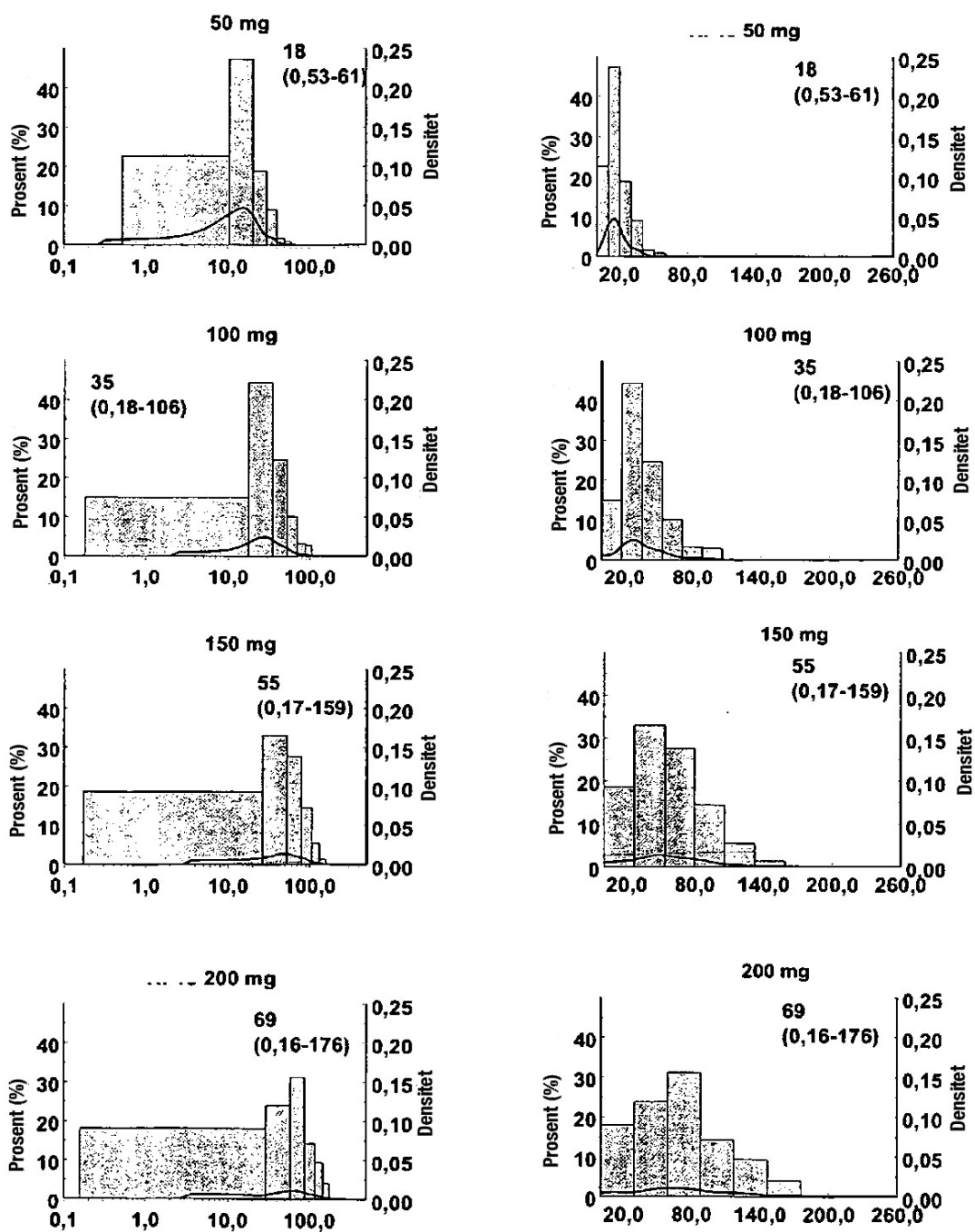
Figur 9 B

C-2



Figur 10 A

E-1



Figur 10 B

E-2

