

**Doseringsform indeholdende oxycodon og naloxon**

- Frembringelsen angår en doseringsform omfattende oxycodon og naloxon, som er kendetegnet ved specifikke *in vivo* parametre, såsom  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  
5 AUCt-værdi, gennemsnitlig tarmfunktionsscore og/eller varighed af analgesisk effektivitet.

**BAGGRUND FOR FREMBRINGELSEN**

- 10 Behandling af alvorlig smerte, der stammer fra sygdomme såsom cancer, rheumatisme og arthritis, er central i behandlingen af disse sygdomme. Det smerteområde, som opleves af tumorpatienter, omfatter smerte i periosteum og selve knoglen, såvel som visceral smerte og smerte i blødt væv. Alle sådanne smerteformer gør patienternes dagligliv ubærligt og medfører ofte depressive tilstande. Vellykket smertebehandling, som fører til varig forbedring  
15 af livskvaliteten for patienterne, er derfor ligeså vigtig for, om en omfattende behandling er vellykket som behandlingen af den faktiske årsag til sygdommen.
- 20 Med vigtigheden af en vellykket smerteterapi for øje har World Health Organization (WHO) udviklet en 4-trinsmodel til behandling af patienter med tumorsmerter. Modellen har vist sig at være effektiv i udøvelsen af de daglige rutiner og kan udvides til patienter, der lider af kroniske smerter eller smertetyper, som stammer fra andre sygdomme end cancer. Alt efter intensiteten, arten og lokaliseringen af smerten, skelnes der mellem fire trin i denne  
25 behandling, hvor hvert følgende trin indikeres, hvis effekten af det anvendte smertestillende stof ikke længere er tilstrækkelig (Ebell, H.J.; Bayer A. (Ed.): Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten, Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band 3) og Zech, D.; Grond, S; Lynch, J.; Hertel, D.; Lehmann, K.: Validation of World Health Organisation Guidelines  
30 for Cancer Pain Relief: a 10-year prospective study, Pain (1995), 63, 65-76).

Ifølge denne 4-trinsmodel fra WHO indtager opioide analgetika en central rolle i smertebehandling. Gruppen af opioide analgetika omfatter ud over morfin (som repræsenterer prototypen af disse farmaceutisk aktive stoffer) også oxycodon, hydromorfon, nicomorfin, dihydrocodein, diamorfin, papaveretum, codein, ethylmorfin, phenylpiperidin og derivater deraf; metadon, dextropropoxyphen, buprenorfin, pentazocin, tilidin, tramadol og hydrocodon. ATCC-Klassifikationen (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) fra WHO angiver, hvorvidt det farmaceutisk aktive middel er et opioidt analgetikum eller ej. Den udtalte smertestillende virkning af opioide analgetika skyldes imiteringen af virkningen af de endogene stoffer med morfinlignende virkning ("endogene opioider"), hvis fysiologiske funktion er at styre modtagelse og behandling af smertestimuli.

Opioider undertrykker udbredelsen af smertestimuli. Udover den omgående hæmning af neuronal ekscitatorisk signaltransduktion i rygmarven forårsaget af opioider, spiller aktiveringen af de nervebaner, der udrager fra hjerne- stammen og til rygmarven, også en rolle. Denne aktivering resulterer i hæmning af smerteudbredelsen i rygmarven. Desuden begrænser opioider smer- temodtagelse af thalamus og ved påvirkning af det limbiske system påvirker de den affektive smerteevaluering.

Opioide receptorer findes forskellige steder i kroppen. Receptorerne i tarm- systemet og hjernen er særligt vigtige for smerteterapi med opioider, især fordi deres okkupation har forskellige bivirkninger.

Opioide analgetika anses for at være stærke agonister, hvis de binder med høj affinitet til opioide receptorer og inducerer en stærk hæmning af smerte- modtagelse. Substanser, der også binder med høj affinitet til opioide recepto- rer, men som ikke forårsager en reduktion af smertemodtagelse og som dermed modvirker de opioide agonister, betegnes antagonist. Afhængigt af

bindingsadfærden og den inducerede aktivitet kan opioider klassificeres som rene agonister, blandede agonister/antagonister og rene antagonister. Rene antagonister omfatter f.eks. naltrexon, naloxon, nalmefen, nalorfin, nalbufin, naloxoneazinen, methylnaltrexon, ketylcycloazocin, norbinaltorphimin, natrin-  
5 dol, 6- $\beta$ -naloxol og 6- $\beta$ -naltrexol (Forth W.; Henschler, D., Rummel W.; Starke, K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, 1996. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford).

Som følge af deres gode analgesiske virkning er forbindelser som oxycodon,  
10 tilidin, buprenorfin og pentazocin blevet brugt i form af medikamenter til smerteterapi. Det har vist sig, at medikamenter såsom Oxygesic® med oxycodon som den analgesisk aktive forbindelse og Valoron® med tilidin som analgesisk aktiv forbindelse er værdifulde til smerteterapi.

15 Imidlertid kan anvendelsen af opioide analgetika til smerteterapi blive ledsaget af uønskede bivirkninger. For eksempel kan langvarig brug af opioide analgetika føre til psykologisk og fysisk afhængighed.

Især kan den fysiske afhængighed hos patienter, som lider af smerte, af  
20 opioide analgetika, føre til, at de udvikler tolerans, hvilket betyder, at patienterne ved længerevarende indtag, skal indtage stadigt større doser af det smertestilende middel, for at de oplever smertelindring. Den euforige virkning af opioide analgetika kan føre til misbrug af smertelindrende medicin. Medikamentmisbrug og psykologisk afhængighed er velkendt især blandt  
25 teenagere. Imidlertid anvendes opioide analgetika legitimt til lægelige formål, og lægevidenskaben kan ikke undvære dem.

Udover nævnte ulemper fører anvendelsen af potente opioide analgetika til smerteterapi også ofte til uønskede bivirkninger, såsom forstoppelse, ånde-  
30 drætsdæmpning, kvalme og bedøvelse. Mindre ofte observeres der trang eller manglende evne til at urinere.

Der er gjort forskellige forsøg på at modvirke tilvænningsprocesserne og de øvrige bivirkninger, som opstår under smerteterapi. Det kan gøres f.eks. ved traditionelle behandlingsmetoder. I tilfælde af medikamentafhængighed kan det være en medikamentafvænningsbehandling og i tilfælde af forstoppelse kan det gøres ved indgivelse af afføringsmidler.

Andre forsøg sigter mod at minimere det afhængighedsskabende og vane-dannende potentiale af opioide analgetika såvel som deres øvrige bivirkninger ved indgivelse af antagonist, som modvirker det opioide analgetikum. Sådanne antagonist kan være naltrexon eller naloxon.

Der har været utallige forslag til og anvisninger på, hvorledes indgivelse af ovennævnte aktive bestanddele kunne udføres, så tilvænnning og afhængighed eller endog vanedannelse undgås.

I US 3.773.995 og US 3.966.940 forslås formulering af analgetika i kombination med naloxon, efter sigende for at forhindre afhængighedsfremmende virkninger, såsom eufori og lignende efter parenteral indgivelse. At undgå bivirkninger såsom forstoppelse blev ikke adresseret.

For at begrænse det parenterale misbrug af orale indgivelsesformer forslås i US 4.457.933 anvendelse af en kombination af morfin og naloxon i definerede intervaller. Heller ikke i det patent blev det at undgå bivirkninger i form af f.eks. forstoppelse nævnt.

Igen for at undgå misbrug beskrives i US patent nr. 4.582.835 et præparat omfattende en kombination af buprenorfin og naloxon, som skal indgives enten parenteralt eller sublingualt.

EP 0 352 361 A1 angår behandling af forstoppelse under smerteterapi ved oral indgivelse af et opioidt analgetikum og én antagonist. Det at undgå misbrug af det opioide analgetikum er ikke omhandlet af ansøgningen.

- 5 DE 43 25 465 A1 angår ligeledes behandling af forstoppelse under smerteterapi ved anvendelse af et præparat, der omfatter et opioidt analgetikum og en antagonist. Ifølge det deri omtalte kan antagonist, som kan være naloxon, være til stede i større mængder end det opioide analgetikum, som fortrinsvis er morfin. Det at undgå misbrug af det opioide analgetikum er ikke omhandlet af DE 43 25 465 A1.
- 10

For at undgå misbrug af smertemedicin er der blevet indført præparater på markedet, som kan indtages oralt og omfatter et opioidt analgetikum og den opioide antagonist naloxon. Medikamentet Talwin® fra Windrop/Sterling omfatter pentazocin og naloxon. Medikamentet Valoron® fra Gödeke omfatter en kombination af tilidin og naloxon.

15

Udover den potente analgesiske virkning, reduktion af vanedannende potentiale og undgåelse af bivirkninger skulle medikamenter, som er hensigtsmæssige for at opnå vellykket smertebehandling, besidde yderligere egenskaber.

20

Generelt skal medikamenter formuleres på en sådan måde, at de aktive forbindelser er stabile så længe som muligt under standard opbevaringsbetingelser.

25

Der skal også formuleres medikamenter på en sådan måde, at de tilsigtede afgivelsesprofiler af de aktive forbindelser ikke ændrer sig efter lang tids opbevaring.

30

Medikamenter, som er hensigtsmæssige til smertebehandling, skal enten indeholde de aktive forbindelser i sådanne mængder, eller formuleres på en sådan måde, at de kun skal indtages af patienterne med lange intervaller. Jo nemmere indtagelsesplanen er for et smertestillende middel, og jo klarere det er for patienten, hvorfor og hvor ofte han skal indtage hvilken tablet, jo mere nøjagtigt vil han holde sig til lægens anvisninger. Nødvendigheden af kun at skulle indtage det smertestillende middel mindre ofte vil resultere i, at patienten i højere grad er villig til at tage det smertestillende middel (overholdelse).

10 Medikamenteret Oxygesic® er et præparat, hvor det opioide analgetikum oxycodon afgives som depotprodukt (GB: sustained). Oxygesic® indeholder ikke opioide antagonist.

Ifølge EP 0 352 361 A1 er hverken det opioide analgetikum eller antagonist formuleret, så de afgives som depotprodukt. Følgelig er den tidsperiode, som disse præparater er effektive i, begrænset, og præparatet skal tages et antal gange dagligt. Den ønskede patientoverholdelse opnås ikke. EP 0 352 361 A1 beskriver heller ikke fordelene ved formulationer af præparaterne, som er karakteriseret ved en tidsstabil og uafhængig afgivelse af de aktive forbindelser. Lagerstabiliteten af sådanne præparater adresseres heller ikke af det deri omhandlede.

DE 43 25 465 A1 beskriver formulationer, hvor forstoppelse, som opstår under smertebehandling, forhindres ved depotafgivelse af den opioide agonist, medens antagonist, som er til stede i overskud, ikke afgives som depotprodukt. Som følge af den høje første-passage-virkning af naloxon, skal der derfor bruges relativt store mængder af denne forbindelse. Imidlertid beskrives der ikke i DE 43 25 465 A1 præparater, som er karakteriseret ved tidsstabil og uafhængig afgivelse af de aktive forbindelser. Lagerstabiliteten af sådanne præparater beskrives heller ikke deri.

Under varemærket Valoron® markedsføres der et smertelindrende middel, som omfatter en kombination af tilidin og naloxon. Ifølge produktlitteraturen anvendes der en formulation, hvorfra begge aktive forbindelser afgives som depotprodukt. Den anvendte matrix omfatter en betydelig mængde af et vandkvældende materiale, det vil sige HPMC. Imidlertid udviser denne for-  
5 formulation, givet identisk masseforhold, men forskellige absolutte mængder af tilidin og naloxon, forskellige afgivelsesprofiler. Afgiveshastighederne for agonisten og antagonisten er ikke uafhængige af hinanden. Følgelig er det nødvendigt for lægen at udføre omfattende titreringseksperimenter for hver  
10 enkelt patient, hvis der ønskes en øgning af dosis, selvom masseforholdet tilidin:naloxon ikke ændres, idet det ikke kan antages, at afgivelsesprofilerne for begge komponenter vil forblive konstant. Området af terapeutisk egnede mængder af analgetikum er derfor begrænset.

15 I WO 03/084520 beskrives en lagerstabil farmaceutisk sammensætning, der omfatter oxycodon og naloxon, til anvendelse i smertebehandling, hvor de aktive forbindelser afgives fra præparatet som depotprodukt, invariant og uafhængigt.

20 Der er et behov for oxycodondoseringsformer, som er karakteriseret ved *in vivo* parametre, som tilvejebringer en hurtig og langvarig analgesisk virkning, samtidig med at bivirkninger forhindres og/eller behandles under smertebehandlingen, og som også forhindrer eller reducerer medikamentmisbrug.

## 25 **KORT BESKRIVELSE AF FREMBRINGELSEN**

Det er derfor et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, hvormed der tilvejebringes en hurtig analgesisk virkning, som samtidig er hensigtsmæssig i kronisk vedligeholdelses-  
30 behandling.

Det er et yderligere formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som er hensigtsmæssig til at forhindre og/eller behandle bivirkninger under smertebehandling, såsom opioide tarmdysfunktionssyndromer, såsom forstoppelse, uden i væsentlig grad at

5 reducere den analgetiske virkning af oxycodon.

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som er hensigtsmæssig til at forhindre tilvænning og/eller vanedannelsesfremmende virkninger under smerteterapi

10 uden i væsentlig grad at reducere den analgetiske virkning af oxycodon.

Det er et yderligere formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som er hensigtsmæssig til at forhindre misbrug af præparatet af f.eks. narkomaner.

15

Det er især et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en doseringsform til smertebehandling, som ud over at besidde en høj analgetisk aktivitet er karakteriseret ved reduceret misbrugspotentiale og reducerede bivirkninger, hvilken doseringsform ligeledes er karakteriseret ved reduceret indgivelsesfrekvens, hvorved patientoverholdelse sikres, ligesom den skal

20 gøre individuel tilpasning af dosering til hver patient nemmere.

Det er et andet formål med frembringelsen at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-formulering med depotafgivelse, som også kan anvendes til at

25 titrere en patient, der modtager oxycodonbehandling, og som på samme tid er hensigtsmæssig til kronisk vedligeholdelsesbehandling efter titrering af patienten.

Det er et yderligere formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som ikke fremkalder klinisk betydelige opioide abstinenser hos patienter eller raske humanindivider.

30



Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, der fremkalder opioide abstinenssymptomer hos opiod-tilvænnede individer og opioïdmisbrugere, hvis det f.eks. indgives intravenøst eller nasalt.

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som reducerer indtaget af afførende middel.

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som er acceptabel for så vidt angår forekomst af uønskede virkninger, såsom diarré.

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som i steady-state tilvejebringer en reduktion af alvoren af fremkaldte, opioïd-typiske, uønskede hændelser, men ikke nogen væsentlig stigning i alvoren af fremkaldte, naloxon-typiske, uønskede hændelser.

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som udviser god effektivitet og tålbarhed

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som ikke udviser en klinisk relevant levnedsmiddeleffekt efter indtagelse af et måltid med højt fedtindhold med hensyn til farmakokinetiske parametre såsom AUC,  $t_{max}$  og  $c_{max}$ .

Det er desuden et formål med den foreliggende frembringelse at tilvejebringe en oxycodon/naloxon-doseringsform, som kan anvendes til patienter eller

individer i mængder, som ikke ville kunne anvises, hvis oxycodon skulle indgives uden naloxon.

5 Et særligt formål med frembringelsen er at tilvejebringe en depotafgivet farmaceutisk doseringsform, omfattende oxycodon og naloxon i et forhold, som er særligt hensigtsmæssigt til at sikre analgesisk effektivitet og tålbarehed, reduktion og/eller forhindring af bivirkninger, såvel som reduktion og/eller forhindring af misbrug eller tilvænningsvirkninger og/eller vanedannelsesfremmende virkninger på samme tid.

10

Kombinationen af træk ifølge de selvstændige krav tjener til et opnå disse og yderligere fordele, som vil kunne udledes af nedenstående beskrivelse af frembringelsen. Foretrukne udførelsesformer for frembringelsen vil være defineret i de uselvstændige krav.

15

Ifølge et aspekt af den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som tilvejebringer en gennemsnitlig  $t_{max}$  for oxycodon ved ca. 1 til ca. 17 timer, ved ca. 2 til ca. 15 timer, ved ca. 3 til ca. 8 timer eller ved ca. 4 til ca. 5 timer efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge en foretrukken udførelsesform tilvejebringer doseringsformen en gennemsnitlig  $t_{max}$  på 3 timer, 3,5 timer eller 4,0 timer for oxycodon efter enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller patienter, der er mennesker. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig må-

30

- de fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskaraktistika dannes af en ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.
- 5 Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og tilvejebringer en forbedret tarmfunktion under smertebehandling, især sammenlignet med indgivelse af oxycodon alene. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1.
- 10 Præparaterne indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon.
- 15 Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskaraktistika dannes af ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.
- 20 Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som tilvejebringer en analgesisk virkning i det mindste i 12 timer eller mindst ca. 24 timer efter indgivelse i steady-state eller i en enkelt dosis til humanpatienter, eller raske humanindivider. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne
- 25 doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere for-
- 30 trinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen frigiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i

det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og tilvejebringer en gennemsnitlig AUC<sub>t</sub>-værdi for oxycodon på ca. 100 ng·t/ml til ca. 600 ng·t/ml, eller ca. 300 ng·t/ml til ca. 580 ng·t/ml eller ca. 400 ng·t/ml, eller ca. 450 ng·t/ml til ca. 510 ng·t/ml efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge en udførelsesform opnås sådanne værdier, hvis der indgives doseringsstyrker på 10 mg, 20 mg eller op til 40 mg oxycodon enten som en enkelt dosis eller i steady-state. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen udløser fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som tilvejebringer en gennemsnitlig C<sub>max</sub> for oxycodon på ca. 5 ng/ml til ca. 50 ng/ml, eller på ca. 20 ng/ml til ca. 40 ng/ml eller på ca. 30 ng/ml eller på ca. 35 ng/ml efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge én udførelsesform opnås der sådanne værdier, hvis doseringsstyrkerne på 10 mg, 20 mg eller op til 40 mg oxycodon indgives enten som enkeltdosis eller i steady-state. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægt-

forhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og

5 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

10

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som fortrinsvis eller alternativt med hensyn til effektivitet rangeres som god eller meget god af mere end 60 % af patienter og fortrinsvis af mere end 50 % af patienter og

15 fortrinsvis af mere end 70 % af patienter.

20

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og fortrinsvis eller alternativt med hensyn til tålbarhed rangeres som god eller meget god af mere end 60 % af patienter og fortrinsvis af mere end 70 % eller endog 80 % af patienter.

25

Ifølge et yderligere aspekt af den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som tilvejebringer en reduktion af det antal dage, hvor der skal indtages afføringsmiddel, med mindst 10 %, fortrinsvis mindst 20 %, mere fortrinsvis med mindst 25 % og endnu mere fortrinsvist med mindst 30 %. Nogle doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse muliggør endog en reduktion på mindst 35 % eller mindst 40 %.

30

- Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, som omfatter oxycodon og naloxon og som fortrinsvis eller alternativt er klinisk acceptabel med hensyn til uønskede hændelser.
- 5 Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en doseringsform, der omfatter oxycodon og naloxon og som fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer en reduktion af alvoren af fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser og men ikke nogen væsentlig øgning af alvoren af fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser.
- 10 Stadig en yderligere udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon:naloxon-doseringsformer af præparater, som fortrinsvist eller alternativt ikke udviser nogen væsentlig levnedsmiddeleffekt.
- 15 Stadig en yderligere udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon/naloxon-doseringsformer af præparater, som præcipiterer abstinenssymptomer hos opioid-afhængige mennesker, fortrinsvist hvis præparaterne indgives intravenøst eller nasalt. Ifølge en udførelsesform præcipiterer doseringsformerne i overensstemmelse med den foreliggende frembringelse
- 20 længerevarende abstinenssymptomer end naloxon alene. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter ovenstående doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i en total mængde på op til 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80
- 25 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til dets afgivelseskarakteristika dannes af
- 30 en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

- Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte hos en patient ved indgivelse af en doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse. I en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvist ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.
- 15 Ifølge et yderligere aspekt ved frembringelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte og/eller forhindre og/eller behandle bivirkninger, som opstår under smertebehandling, såsom opioide tarmdysfunktionssyndromer, såsom forstoppelse, og/eller uønskede hændelser, såsom diarré og/eller indtag af afføringsmidler, ved indgivelse af en doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i en total mængde på op til 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvist ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte hos en patient, samtidig med at misbrug forhindres eller reduceres ved indgivelse af en doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.

15

Ifølge en foretrukken udførelsesform af den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte hos en patient, samtidig med at den kan tåles og misbrug og bivirkninger, såsom opioid tarmdysfunktionssyndromer, såsom forstoppelse, diarré osv., forhindres eller reduceres, ved indgivelse af en doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen frigiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til sine afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.



Ifølge et yderligere aspekt af den foreliggende frembringelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte, hvorunder alvoren i steady-state af fremkaldte, opioid-typiske, uønskede hændelser reduceres, medens fremkaldte naloxon-typiske, uønskede hændelser ikke øges og forbliver i det væsentlige de samme.

Ifølge et yderligere aspekt ved den foreliggende frembringelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til at behandle moderat til alvorlig smerte hos patientgrupper, hvorved der kan indgives mængder af oxycodon, som ville være prohibitive, hvis naloxon ikke var til stede. Ifølge en udførelsesform anvendes fremgangsmåderne til at behandle moderat til alvorlig smerte hos opioid-naive patienter eller ældre patienter.

## 15 KORT BESKRIVELSE AF TEGNINGEN

På fig. 1 vises en papirformular til at vurdere tarmfunktionsindekset (BF13), som er hensigtsmæssig til anvendelse i forbindelse med en fremgangsmåde til at vurdere tarmfunktion.

20

På fig. 2 vises en cirkulær måler af tarmfunktionsindeks (BF13), som er hensigtsmæssig til anvendelse i forbindelse med en fremgangsmåde til at vurdere tarmfunktion.

25 Figur 3 og 4 viser demografiske data for den patientgruppe, som testedes i eksempel 1.

På fig. 5 vises den skematiske studiedesign for den i eksempel 1 udførte kliniske undersøgelse.

30

Fig. 6 til 8 er tabeller, som opsummerer værdierne for gennemsnitlig tarmfunktion ved hvert besøg i løbet af undersøgelsen efter dosisforhold, efter absolut dosis af naloxon og efter absolut dosis af naloxon givet samme forhold mellem oxycodon/naloxondosis hos ITT-populationen ifølge eksempel 1.

5

Fig. 9 viser en tabel, som opsummerer testen for forskelle for hver dosis af naloxon vs. placebo ifølge eksempel 1.

Fig. 10 viser et overfladeplot af hele det undersøgte doseringsområde baseret på RESREG estimeringer af modelparametrene ifølge eksempel 1.

10

Fig. 11 viser et konturplot af tarmfunktionen med en granulering på 10 ifølge eksempel 1.

Fig. 12 til 15 viser resultaterne for den overordnede vurdering af de i eksempel 1 testede præparater.

15

Fig. 16 og 17 viser resultaterne for indtag af afføringsmiddel under de i eksempel 1 beskrevne kliniske forsøg.

20

Fig. 18 til 21 viser resultaterne for uønskede hændelser som observeret i de i eksempel 1 viste kliniske forsøg.

Fig. 22 til 28 viser gennemsnitligt observerede tidskurver for koncentration i plasma af oxycodon, naloxon-3-glucuronid, naloxon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon og 6- $\beta$ -naloxol ifølge eksempel 2.

25

Fig. 29 viser studiedesignet for de i eksempel 3 udførte kliniske forsøg.

Fig. 30 til 37 viser resultaterne for farmakokinetiske parametre for oxycodon, naloxon-3-glucuronid og naloxon som observeret i de i eksempel 3 udførte kliniske forsøg.

5 Fig. 38 viser forsøgsdesignet af de i eksempel 4 udførte kliniske forsøg.

Fig. 39 og 40 viser den eksperimentelle smertemodel for og parametre målt i eksempel 4.

10 Fig. 41 til 43 viser resultaterne for smerterelaterede, fremkaldte potentialer og gennemsnitlige scorer for tonisk smerte som målt i eksempel 4.

Fig. 44 og 45 viser bestemmelsen af farmakokinetiske parametre og en dosis-respons kurve for i.v. oxycodon hos rotter ifølge eksempel 5.

15

Fig. 46 til 48 viser resultaterne for forekomsten af abstinenssymptomer i eksempel 5.

20 Fig. 49 til 52 viser sum-scoren for fremkaldte opioid-typiske og fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser som bestemt i forsøg 1.

## DETALJERET BESKRIVELSE AF FREMBRINGELSEN

25 Oxycodon er et opioidt analgetikum, som blev indført på det tyske marked som en formulering med styret afgivelse (Oxygesic®) i 1998. Dets indikation er alvorlig til alvorligst smerte af malign og ikke-malign oprindelse. Ligesom alle opioider er der imidlertid potentielt mulighed for at misbruge oxycodon. Begrænsningen på narkotiske lægemidler verden over begrænser anvendelsen af opioider inden for det medicinske område og hæmmer smertebehandlingen med stærke opioider af patienter med kroniske smerter. Ifølge den 30 foreliggende frembringelse skal udviklingen af tilvænning og afhængighed

såvel som forstoppelse og åndedrætsdæmpning anses som bivirkninger af analgesisk effektive opioide agonister som f.eks. oxycodon.

5 Naloxon er en kommercielt tilgængeligt, intravenøst, narkotisk antagonist, som anvises til blokade af eksogent indgivne opioider. Det virker på samtlige opioidreceptorsteder ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ). Efter oral indgivelse absorberes naloxon hurtigt (inden for 5-30 minutter), men har en meget lav oral biotilgængelighed på <3 % som følge af en omfattende første-passage-metabolisme. I tilfælde af lave orale doser bliver naloxon ikke systemisk tilgængelig, men indvirker primært på lokale opioide receptorer i mavetarmkanalen.

15 Ifølge den foreliggende frembringelse kan alvorlig til moderat smerte behandles ved indgivelse af en oxycodon/naloxon-doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse, samtidig med at bivirkninger, f.eks. opioide tarmdysfunktionssyndromer, såsom forstoppelse, under smertebehandlingen forhindres og/eller behandles og/eller samtidig med, at misbrug af lægemidlet forhindres eller reduceres. Ifølge særlige udførelsesformer fjerner doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse behovet for først at titrere en patient på en oxycodondoseringsform med omgående afgivelse, inden patienten skiftes over til en depotafgivelsesdoseringsform med henblik på kronisk behandling.

25 Samtidig indgivelse af oxycodon og naloxon ved indgivelse af doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse tilvejebringer fordele med hensyn til nogle af medikamentets bivirkninger. En oxycodon/naloxon-doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse reducerer frekvensen og intensiteten af opioide tarmdysfunktionssyndromer, såsom forstoppelse, sammenlignet med oxycodon alene. Desuden reducerer en oxycodon/naloxon-doseringsform ifølge den foreliggende frembringelse oralt, intranasalt og *i.v.* misbrug af oxycodon. Idet naloxon ikke forventes at nå frem til hjernen, forhindrer doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse ikke oxycodons smerte-

lindrende virkning. Mængden af naloxon i kombinationsproduktet er fortrinsvis stor nok til at udløse abstinensvirkninger eller i det mindste en stærk følelse af ubehag.

- 5 Koncentrationsgradienterne af blodplasmakurvene kan f.eks. beskrives af parametrene  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  og AUC. Disse parametre er vigtige for at beskrive de farmakokinetiske egenskaber af en specifik lægemiddelformulation.

$C_{max}$ -værdien angiver den maksimale koncentration i blodplasma af de aktive stoffer, dvs. oxycodon og/eller naloxon.

$t_{max}$ -værdien angiver det tidspunkt, hvor  $C_{max}$ -værdien nås. Med andre ord er  $t_{max}$  tidspunktet for den maksimalt observerede koncentration i plasma. Sædvanligvis tilstræbtes blodkoncentrationsgradienter med en sen  $t_{max}$  for depot-  
15 afgivelsesformationer, idet det antoges, at man kun på den måde kunne garanteres længerevarende virkning. Imidlertid kan det være en ulempe ved en sen  $t_{max}$ -værdi, at det tager lang tid, inden der opnås en analgesisk virkning.

AUC- (Area Under the Curve) værdien svarer til området af koncentrationskurven. AUC-værdien er proportional med mængden af aktive stoffer, dvs. oxycodon og naloxon absorberet totalt i blodkredsløbet og er dermed et mål for biotilgængeligheden.

AUCt-værdien er værdien for området under tidskurven for koncentration i plasma fra indgivelsestidspunktet til den sidst målbare koncentration. AUCt beregnes sædvanligvis under anvendelse af den lineære trapez-fremgangsmåde. Hvor muligt bliver  $\lambda_{Z}$ , som er terminalfasehastighedskonstanten, estimeret under anvendelse af de punkter, som bestemmes at  
25 befinde sig i den terminale loglineære fase,  $t_{1/2Z}$ , som er den åbenlyse terminalfase-halveringstid, bestemtes almindeligvis ud fra forholdet mellem  $\ln 2$   
30 og  $\lambda_{Z}$ . Områderne under tidskurven for koncentration i plasma mellem

det sidst målte punkt og uendelighed kan beregnes ud fra forholdet mellem den sidste, observerede koncentration i plasma ( $C_{\text{sidst}}$ ) og  $\text{LambdaZ}$ . Det tilføjes så til AUCt og giver AUCINF, som er området under tidskurven for koncentration i plasma fra indgivelsestidspunktet til uendelighed.

5

Parametre, som beskriver blodplasmakurven, kan opnås ved kliniske forsøg, først ved engangs-indgivelse af det aktive stof, såsom oxycodon og naloxon, til et antal forsøgspersoner. Blodplasmaværdierne for de individuelle forsøgspersoner midles derefter, f.eks. opnås der en gennemsnitlig AUC-,  $C_{\text{max}}$ - og  $t_{\text{max}}$ -værdi. I sammenhæng med den foreliggende frembringelse henviser farmakokinetiske parametre, såsom AUC,  $C_{\text{max}}$  og  $t_{\text{max}}$  til gennemsnitsværdier. Også i sammenhæng med den foreliggende frembringelse henviser *in-vivo*-parametre, såsom værdier for AUC,  $C_{\text{max}}$ ,  $t_{\text{max}}$ , tarmfunktion eller analgesisk effekt, til parametre eller værdier, der opnås efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter og/eller raske humanindivider.

15

Hvis farmakokinetiske parametre, såsom middel  $t_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{max}}$  og AUC måles for raske humanindivider, opnås de typisk ved at måle udviklingen af blodplasmaværdier over tid hos en forsøgspopulation på ca. 16 til 24 raske mennesker. Regulatoriske myndigheder såsom The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) eller The Food and Drug Administration (FDA) vil sædvanligvis acceptere data opnået fra f.eks. 20 eller 24 forsøgspersoner.

20

Betegnelsen "raske" humanindivider henviser i denne sammenhæng til en typisk mand eller typisk kvinde af sædvanligvis kaukasisk oprindelse med gennemsnitlige værdier for højde, vægt og fysiologiske parametre, såsom blodtryk, osv. Raske humanindivider med henblik på den foreliggende frembringelse udvælges i henhold til inkluderings- og ekskluderingskriterier, som baseres på og er i overensstemmelse med anbefalingerne fra The International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH). Til brug i forbindel-

30

se med den foreliggende frembringelse kan raske individer identificeres i henhold til inkluderings- og ekskluderingskriterier som fremlagt i eksempel 2, 3, 4 og 6.

- 5 Således omfatter inkluderingskriterierne en alder mellem  $\geq 18$  og  $\leq 45$ ; et BMI inden for området 19-29 kg/m<sup>2</sup>, og inden for vægtområdet 60-100 kg for mænd og 55 til 90 kg for kvinder; at kvinderne skal være ikke-ammende, ikke-gravide og tilvejebringe en negativ  $\beta$ -hCG-uringraviditetstest inden for 24 timer, inden de modtager forsøgsmedicinen; alment godt helbred, som påvist ved fravær af signifikant anormale studieresultater i sygehistorien, fysisk undersøgelse, kliniske laboratorietests, livstegn og ECG, osv.

- Eksklusionskriterierne omfatter udsættelse for ethvert studiemedikament eller placebo inden for 3 måneder før den første dosis af forsøgsmedicinen; enhver betydende sygdom inden for 30 dage før den første dosis af forsøgsmedicinen; enhver klinisk betydende anormalitet identificeret under en forstudiescreening af sygdomshistorie, fysisk undersøgelse eller laboratorieanalyser; anvendelse af receptpligtig medicin (bortset fra HRT til postmenopausale kvinder samt prævention) i løbet af de 21 dage, eller håndkøbsmedicin, herunder syrekontrolmedicin, vitaminer, urteprodukter og/eller mineraltilskud syv dage inden den første dosis af forsøgsmedicinen; sammenfaldende medicinsk tilstand, som vides at interferere med lægemiddelabsorption i mave-tarmkanalen (f.eks. forsinket gastrisk tømning, malabsorptionssyndromer), fordeling (f.eks. fedme), metabolisme eller udskillelse (f.eks. hepatitis, glomerulephritis); historie om eller sammenfaldende medicinsk tilstand, som efter undersøgerens synspunkt ville kunne sætte individets evne til sikkert at udføre undersøgelsen over styr; historie om anfaldslidelser, som individer nødvendigvis skulle modtage behandling for; aktuel historie om rygning af mere end fem cigaretter dagligt; individer med bevis for aktiv eller tidligere historie om stof- eller alkoholmisbrug i henhold til DSM-IV-kriterier; individer, som kunne fortælle om regelmæssig indtagelse af to eller flere alkoholiske gen-

- stande dagligt eller som har blodalkoholniveauer på  $\geq 0,5$  % ved screening; donering af mere end 500 ml blod eller blodprodukter eller andet større blodtab i løbet af de tre seneste måneder inden den første dosis af studiemedicinen; ethvert positivt resultat i forstudiescreeningen om ethanol, opiater, barbiturater, amfetaminer, kokainmetabolitter, metadon, propoxyphen, phencyclidin, benzodiazepiner og cannabinoider i den urinprøve, som indsamledes ved screening; kendt følsomhed over for oxycodon, naloxon eller relaterede forbindelser, osv.
- 5
- 10 Hvis farmakokinetiske parametre såsom gennemsnitlig  $t_{max}$ ,  $C_{max}$  og AUC opnåedes hos patienter, vil patientgruppen omfatte mellem 10 og 200 patienter. Et rimeligt antal patienter vil være f.eks. 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 eller 150 patienter. Patienter udvælges i henhold til symptomerne af den lidelse, som skal behandles. Til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse kan patienter udvælges i henhold til de i eksempel 1 angivne inkluderings- og ekskluderingskriterier. Således vil patienterne være  $\geq 18$  år, lide af alvorlig kronisk smerte af tumor- og ikke-tumor oprindelse, vil udvise utilstrækkelig effektivitet og/eller evne til at tåle et WHO II eller II analgetikum, osv. En patient vil ikke blive overvejet til bestemmelse af farmakokinetiske parametre,
- 15
- 20 hvis der er indikationer om aktuelt alkohol- eller medikamentmisbrug, aktuelle, alvorlige kardiovaskulære og respiratoriske sygdomme, alvorlig lever- og nyreinsufficiens, osv.

Det vil forstås, at værdier for farmakokinetiske parametre som angivet ovenfor og herunder er udledt på basis af data, som opnåedes i eksperimenterne 2, 3, 4 og 6, som alle relaterer sig til enkeltdosisundersøgelser af raske humanindivider. Det antages imidlertid, at sammenlignelige resultater vil blive opnået efter indgivelse i steady-state til raskt menneskeligt individ eller enkeltdosis og indgivelse i steady-state til humanpatienter. Det samme gælder

25

30 *mutatis mutandis* for sådanne parametre som analgesisk effektivitet, tålbarehed, indtag af afføringsmidler, forekomst af uønskede hændelser, osv. som



bestemmes i eksempel 1 vil testning af præparater ifølge frembringelsen hos patienter i steady-state.

5 Beregninger af farmakokinetiske parametre kan udføres med WinNolin Enterprise Edition, Version 4.1.

Betegnelsen "biotilgængelighed" defineres til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse som den udstrækning i hvilken aktivstoffer, såsom oxycodon og naloxon, absorberes fra enhedsdoseringsformerne.

10

Betegnelsen "depotafgivelse" defineres til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse som afgivelse af oxycodon og/eller naloxon med en sådan hastighed, at blodniveauerne holdes inden for det terapeutiske område, men under toksiske niveauer i en tidsperiode på ca. 8 timer eller ca. 12 timer eller ca. 24 timer eller endog længere. Betegnelsen "depotafgivelse" adskiller præparaterne ifølge frembringelsen fra produkter med "omgående afgivelse".

15

Udtrykket "(indledende) hurtig stigningshastighed" med hensyn til koncentrationen i blodplasma af oxycodon defineres til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse til at angive, at den minimale, effektive, analgesiske koncentration hurtigt opnås hos patienter, som har målbare, om ikke betydelig smerte på doseringstidspunktet. Dette kan især opnås ved indgivelse af en doseringsform i henhold til den foreliggende frembringelse, som tilvejebringer en  $t_{max}$  på op til 17 timer, fortrinsvis op til 10 timer, mere fortrinsvis op til 6 timer eller endda mindre, f.eks. op til 5 timer eller op til 4 timer eller op til 3 timer.

20

25

Betegnelsen " $T_{1/2}$ " defineres til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse som den mængde tid, som er nødvendig for, at halvdelen af den absorberbare dosis af oxycodon og/eller naloxon overføres til plasma. Denne værdi kan beregnes som en "sand" værdi (som ville tage højde for virkningen

30

af elimineringsprocesserne), snarere end "tilsyneladende" absorptionshalveringstid.

5 Betegnelsen "steady-state" betyder, at et plasmaniveau for et givet medikament er blevet opnået og som vedligeholdes med efterfølgende doser af medikamentet på et niveau, som er på eller over det minimale, effektive, terapeutiske niveau og er under det minimale, toksiske plasmaniveau for oxycodon. For opioide analgetika, såsom oxycodon, vil det minimale, effektive, terapeutiske niveau delvist blive bestemt ved mængden af smertelindring opnået hos en given patient. Det vil blive forstået vel af den lægefaglige fagmand, at smertemåling er stærkt individuel, og at der kan forekomme store individuelle variationer patienter imellem. Det er klart, at efter indgivelse af hver dosis, passerer koncentrationen gennem et maksimum og falder derefter til et minimum.

15

Den stabile tilstand kan beskrives som følger: på tidspunktet  $t=0$ , tidspunktet hvor den første dosis indgives, er koncentrationen  $C$  også 0. Koncentrationen passerer så gennem et første maksimum og falder så til et første minimum. Inden koncentrationen falder til 0, indgives der en anden dosis, således at 20 den anden stigning i koncentration ikke starter ved 0. I det kurven bygger på dette første koncentrationsminimum, passerer kurven gennem et andet maksimum, efter at den anden dosis er blevet indgivet, som ligger over det første maksimum, og falder til et andet minimum, som ligger over det første minimum. Således eskalerer blodplasmakurven som følge af de gentagne doser og den dertil hørende trinvis akkumulering af aktivt stof, indtil det faser ud til 25 et punkt, hvor absorption og eliminering balancerer. Denne tilstand, hvor absorption og eliminering er i ligevægt og koncentrationen svinger konstant mellem et defineret minimum og et defineret maksimum, kaldes steady-state.

30 Betegnelserne "vedligeholdelsesbehandling" og "kronisk behandling" defineres til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse som den medi-

kamentbehandling, som gives til en patient, efter at en patient er blevet titreret med et opioidt analgetikum til steady-state som angivet ovenfor.

I sammenhæng med den foreliggende frembringelse henviser "agonist" eller  
5 "analgetikum" altid til oxycodon og "antagonist" henviser altid til naloxon. Aktive forbindelser ifølge den foreliggende frembringelse er oxycodon og/eller naloxon og/eller farmaceutisk acceptable salte deraf. Med mindre andet eksplicit er angivet, henviser mængder og forhold af de aktive forbindelser som beskrevet heri til den faktisk anvendte form, dvs. den frie base eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Desuden henviser mængder og forhold af de  
10 aktive forbindelser som beskrevet heri, med mindre andet er angivet, til den vandfrie form af forbindelsen.

Ifølge et aspekt tilvejebringes der med frembringelsen en doseringsform, der  
15 omfatter oxycodon og naloxon, som tilvejebringer en gennemsnitlig  $t_{max}$  for oxycodon ved ca. 1 til ca. 17 timer, ved ca. 2 til ca. 2 til ca. 15 timer, ved ca. 3 til ca. 8 timer eller ved ca. 4 til ca. 5 timer efter indgivelse af en enkelt dosis eller i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Gennemsnitlige  $t_{max}$ -værdier af oxycodon på ca. 6, ca. 7, ca. 9, ca. 10, ca. 11, ca. 12, ca. 13,  
20 ca. 15, ca. 16 timer eller mere foretrækkes også. I en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis i en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater ved en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot,  
25 på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

30 Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en forbedring af

tarmfunktionen under smertebehandling. I forbindelse med den foreliggende frembringelse betyder en forbedring af tarmfunktionen under smertebehandling sædvanligvis, at tarmfunktionen forbedres sammenlignet med indgivelse af oxycodon alene, f.eks. i kombination med naloxonplacebo.

5

Tarmfunktion vurderes sædvanligvis ved at observere parametre, som forbindes med tarmfunktion. Især kan tarmfunktion bestemmes på basis af parametre udvalgt blandt, hvor nemt eller svært det er at have afføring, følelse af ufuldstændig tømning af tarmen, og/eller personlig vurdering af patienten vedrørende forstoppelse. Andre parametre, som kan observeres som alternativ eller som supplement for at vurdere tarmfunktionen hos en patient, omfatter bl.a. afføringsfrekvens, afføringskonsistens, forkrampning og smertefuld afgivelse af afføring.

15 Det foretrækkes at bestemme tarmfunktion ved at måle parametre, som forbindes med tarmfunktion, under anvendelse af numeriske analogskalaer (NAS) til disse parametre, idet de kan tilvejebringe mere nøjagtige resultater. Dette er særligt fordelagtigt, når man skal vurdere tarmfunktionen hos patienter, som modtager behandling med analgetika, idet den analgesiske effektivitet af medikamenter sædvanligvis vurderes under anvendelse af en numerisk analogskala. Således vil patienter, som modtager behandling med analgetika, være vant til at håndtere numeriske analogskalaer, hvorved man kan få resultater, som giver mening.

25 Ifølge en foretrukken udførelsesform tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en forbedring af tarmfunktionen, som er ejendommelig ved en forbedring af den gennemsnitlige score for tarmfunktion på mindst 5, mindst ca. 8, mindst ca. 10 eller mindst ca. 15 efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider, hvor den gennemsnitlige score for tarmfunktion måles med en numerisk analogskala, der går fra 0 til 100. Ifølge en

30

foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen kan afgive de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Ifølge frembringelsen kan tarmfunktionen vurderes efter tarmfunktionsindekset (BFI), som fortrinsvis måles hos patienter. I denne sammenhæng kan der anvendes de i eksempel 1 angivne inkluderings- og ekskluderingskriterier til at udvælge patienter. Tilsvarende kan BFI måles under anvendelse af et sammenligneligt antal patienter som i eksempel 1.

Betegnelserne BFI og BFI3 kan anvendes i flæng til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse.

20

Den gennemsnitlige score for tarmfunktion bestemmes især ved en fremgangsmåde til at vurdere tarmfunktionen hos en patient, som omfatter følgende trin:

- 25
- at forsyne patienten med en numerisk analogskala til mindst en parameter, hvilken parameter forbindes med tarmfunktion;
  - at bringe patienten til at angive på den numeriske analogskala, hvilken mængde og/eller intensitet af parameteren, der opleves; og
  - at observere mængden og/eller intensiteten af den i det mindste ene parameter, der angives på den numeriske analogskala, for at vurdere
- 30
- tarmfunktionen.

Patienten angiver sædvanligvis den mængde og/eller intensitet af parametere-  
ren, som opleves de seneste dage eller uger, f.eks. i løbet af de seneste 1, 2,  
3, 4, 5, 6, 7, 10 eller 14 dage.

5

Den numeriske analogskala, som patienten angiver sin individuelle erfaring  
med den observerede parameter på, kan have enhver størrelse eller form og  
kan variere fra 0 eller et hvilket som helst andet tal til ethvert tal, såsom fra 0  
til 10 eller fra 0 til 50 eller fra 0 til 300 eller fra 1 til 10.

10

Hvis der observeres mere end en parameter, kan der opnås en gennemsnit-  
lig tarmfunktion i form af en numerisk værdi, som er gennemsnittet af de ob-  
serverede parametre, f.eks. de tre numeriske analogskala-værdier for, hvor  
nemt eller hvor svært det er at have afføring, følelsen af ufuldstændig tøm-  
ning af tarmen og vurdering af forstoppelse. Den gennemsnitlige tarmfunktion  
betegnes også gennemsnitning score for tarmfunktion, tarmfunktionsindeks  
eller BFI3 (hvis der observeres tre parametre).

15

Parametre, som er mål for tarmfunktion eller som associeres med tarmfunkti-  
on, kan omfatte opioide tarmdysfunktionssyndromer (OBD). OBD er en ofte  
alvorlig, skadelig reaktion på lægemidlet, som relaterer sig til stærk, opioid,  
analgesisk behandling, såsom oxycodon, og som begrænser den fortsatte  
behandling af smertepatienter, OBD associeres primært med forstoppelse,  
men også med mavekramper, oppustethed og gastroøsofageal reflux.

20

Især kan tarmfunktion bestemmes på basis af følgende tre parametre:

- hvor nemt eller hvor svært det er at komme af med afføring, f.eks. i lø-  
bet af de sidste 7 dage, ifølge patientens vurdering, hvor 0 svarer til  
ingen vanskeligheder og 100 svarer til svære vanskeligheder;

25

30

- følelse af ufuldstændig tømning af tarm, f.eks. i løbet af de sidste 7 dage, ifølge patientens vurdering, hvor 0 svarer til ingen følelse af ufuldstændig tømning af tarm og 100 svarer til meget stærk følelse af ufuldstændig tømning af tarm;
- 5     - personlig vurdering af patienten for så vidt angår forstoppelse, f.eks. i løbet af de sidste 7 dage, hvor 0 svarer til ingen forstoppelse overhovedet og 100 svarer til meget svær forstoppelse.

10 Gennemsnitlig tarmfunktion kan opnås i form af en numerisk værdi, som er gennemsnittet af de observerede parametre, f.eks. de tre numeriske analogskala-værdier for, hvor nemt eller hvor svært det er at komme af med afføring, følelse af ufuldstændig tømning af tarmen og vurdering af forstoppelse.

15 Især udføres fremgangsmåden til at vurdere tarmfunktion under anvendelse af indretninger eller analogskalaer som beskrevet nedenfor.

Ifølge en udførelsesform kan parameterskalaen eller den numeriske analogskala, som gives til patienten, være en fuldt optrukken linie, som ikke er forsynet med nogen indikatorer eller markeringer, ud over ved enderne, hvilket  
20 indikere, at der ikke er nogen oplevelse af eller en meget stærk oplevelse af den parameter, som skal observeres. Patienten bringes da til at angive den mængde og/eller den intensitet af parameteren, som opleves, ved at lave en skråstreg på den fuldt optrukne linie. Så kan sundhedspersonalet eller det  
25 medicinske personale måle afstanden fra skråstregen til den ende, som angiver ingen oplevelse, eller den ende, som angiver en meget stærk oplevelse, og dividere dette mål med afstanden mellem begge ender. Resultatet er en numerisk værdi, som er en score for tarmfunktionen. Hvis der observeres mere end en parameter, bestemmes der som regel en gennemsnitlig tarmfunktion ved at midle de numeriske analoge skalaværdier for hver parameter.  
30 Hvis der observeres tre parametre, betegnes denne score for tarmfunktion

også Bowel Function Index eller BFI3. Rome II-kriterier kan detekteres med denne skala.

Ifølge en yderligere udførelsesform viser fig. 1 et eksempel på en papirformular, som kan anvendes til at vurdere tarmfunktionsindekset eller den gennemsnitlige tarmfunktionsscore. Især kan man bede patienten eller det lægefaglige personale, som har ansvaret for den pågældende patient, om at svare på spørgsmål angivet på papirformularen, som angår parametre, der er associeret med tarmfunktion, såsom hvor nemt eller hvor svært det er at have afføring, eksempelvis i løbet af de sidste 1, 3, 7 eller 14 dage; følelsen af ufuldstændig tømning af tarmen, eksempelvis i løbet af de sidste 1, 3, 7 eller 14 dage; samt en personlig vurdering af patienten vedrørende forstoppelse, igen eksempelvis i løbet af de sidste 1, 3, 7 eller 14 dage. I denne udførelsesform besvares spørgsmålene ved at angive en markering på en linie mellem 0 og 100, hvor 0 svarer til ingen vanskeligheder og 100 svarer til alvorlige vanskeligheder med at have afføring og/eller hvor 0 svarer til ingen følelse af ufuldstændig tømning af tarm overhovedet og 100 svarer til en meget stærk følelse af ufuldstændig tømning af tarm og/eller hvor 0 svarer til ingen forstoppelse overhovedet og 100 svarer til meget stærk forstoppelse. Selvfølgelig kan skalaen rangere fra 0 eller et hvilket som helst andet tal til et hvilket som helst andet tal, såsom fra 0 til 10 eller 0 til 50 eller 0 til 300 eller 1 til 10. De tre numeriske værdier, der som eksempel kan opnås ved at måle afstanden fra markeringen til den ende, der angiver ingen oplevelse, eller til den ende, der angiver en meget stærk oplevelse, og dividere denne måling med afstanden mellem begge ender, lægges så fortrinsvis sammen og divideres med tre med henblik på at opnå den gennemsnitlige score for tarmfunktion eller det gennemsnitlige indeks for tarmfunktion (BFI) eller BFI3.

I en yderligere udførelsesform viser fig. 2 et eksempel på en cirkelmåler til måling af BFI til at bestemme den gennemsnitlige score for tarmfunktion. Fortrinsvis indeholder en cirkelmåler til måling af BFI en papirformular med



- spørgsmål angående patientens vurdering af en eller flere parametre, der associeres med tarmfunktion som beskrevet ovenfor. Desuden indeholder en cirkelmåler til måling af BFI fortrinsvis en numerisk skala på en indvendig cirkel og en numerisk skala på en udvendig cirkel (GB: scale). De numeriske
- 5 skaler korreleres fortrinsvis med hinanden, således at en værdi på én skala er et multiplum af den tilsvarende værdi på den anden skala, hvor faktoren svarer til antallet af parametre, der observeres. Hvis der f.eks. observeres tre parametre, viser en værdi på en skala den tilsvarende værdi på den anden skala divideret eller multipliceret med tre. Desuden indeholder en BFI-
- 10 måler en nål eller markør, som er fastgjort til cirkelens midte og kan bevæges rundt i cirklen for at gøre det nemmere at lave korrelationen mellem de tilsvarende værdier på de numeriske skalaer på den indvendige og den udvendige cirkel.
- 15 For eksempel angives der på det indvendige felt af en cirkel på BFI-måleren tre spørgsmål vedrørende for nemt eller hvor svært det er at have afføring, f.eks. i løbet af de seneste 7 dage, hvor 0 svarer til ingen vanskeligheder og 100 svarer til stærke vanskeligheder, følelsen af ufuldstændig tømning af tarmen, f.eks. i løbet af de seneste 7 dage ifølge patientens vurdering, hvor 0
- 20 svarer til ingen overhovedet og 100 svarer til meget stærk; samt en personlig vurdering af patienten vedrørende forstoppelse for at opnå BFI3. På den indvendige cirkel (3) anbringes en skala, der udstrækker sig med uret fra 0-300. På den udvendige cirkel (4) anbringes en skala, der udstrækker sig med uret fra 0 til 100, som er på linie med markeringerne på skalaen på den indvendi-
- 25 ge cirkel og viser værdien af den indvendige cirkel divideret med 3. For at gøre beregningen nemmere er der fastgjort en nål eller markør (1) i midten af cirklen, som kan bevæges omkring i cirklen. Ved den udvendige ende af nålen befinder der sig et vindue (2), som indrammer tallene på den indvendige og udvendige cirkel. For at vurdere den gennemsnitlige tarmfunktion kan nå-
- 30 len bevæges til tallet i den indvendige cirkel, som er resultatet af spørgsmål 1. Så kan resultatet af spørgsmål 2 lægges til ved at bevæge nålen hen til

det punkt på den indvendige cirkel. I et tredje trin lægges resultatet af spørgsmål 3 til ved at bevæge nålen hen til det resulterende punkt på den indvendige cirkel. Som følge heraf kan den gennemsnitlige score for tarmfunktion ses på den udvendige cirkel.

5

Ifølge andre foretrukne udførelsesformer kan fremgangsmåden ifølge den foreliggende frembringelse udøves med analogskalaer som beskrevet i US 6.258.042 B1 og WO 03/073937 A1, som skal indrettes til indretninger eller analogskalaer som beskrevet ovenfor. Indholdet af disse to referencer medtages heri ved henvisning.

10

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en analgesisk virkning i mindst 8 timer, mere fortrinsvis i mindst 12 timer, eller mest fortrinsvis i mindst 24 timer efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter.

15

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $t_{max}$  for oxycodon ved ca. 1 til ca. 17 timer, ved ca. 2 til ca. 15 timer, ved ca. 3 til ca. 8 timer eller ved ca. 4 til ca. 5 timer efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge en foretrukken udførelsesform tilvejebringer doseringsformen en gennemsnitlig  $t_{max}$  på 3 timer, 3,5 timer eller 4,0 timer for oxycodon efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til raske humanindivider eller -patienter, der er mennesker. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Disse præparater indgives fortrinsvis op til en total mængde på 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater op til en mængde på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrins-

20

25

30

vis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

5

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $t_{max}$  for naloxon-3-glucuronid ved ca. 0,25 til ca. 15 timer, ved ca. 0,5 til ca. 12 timer, ved ca. 1 til ca. 4 timer eller ved ca. 1 til ca. 3 timer efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge en foretrukken udførelsesform tilvejebringer doseringsformen en gennemsnitlig  $t_{max}$  på 0,5 time, 1 time eller 2,0 timer for naloxon-3-glucuronid efter indgivelse i steady-state eller af en enkelt dosis til raske humanindivider eller -patienter, der er mennesker. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

25

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig AUCt-værdi for oxycodon på ca. 100 ng·t/ml eller ca. 200 ng·t/ml eller ca. 300 ng·t/ml til ca. 600 ng·t/ml, mere fortrinsvis ca. 400 ng·t/ml til ca. 550 ng·t/ml og mest fortrinsvis fra ca. 450 ng·t/ml til ca. 510 ng·t/ml. Fortrinsvis henviser disse gennemsnitlige AUCt-værdier for oxycodon til oxycodon/naloxon-

30

- doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, der omfatter 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og f.eks. 20 mg naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider
- 5 eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Doseringsformen afgiver fortrinsvis det aktive stof som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.
- 10
- For oxycodon/naloxon-doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, som omfatter mindre end 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf kan de gennemsnitlige AUCt-værdier for oxycodon være lavere, såsom 50 ng·t/ml eller 75 ng·t/ml. Det kan være tilfældet, hvis 20 mg oxycodon og 10 mg naloxon eller 10 mg oxycodon og 5 mg naloxon indgives
- 15 (jævnfør f.eks. eksempel 3 og 4). Disse værdier angår atter indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter.
- 20
- Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig AUCt-værdi for oxycodon på ca. 10 ng·t/ml til ca. 15 ng·t/ml, fortrinsvis ca. 10 ng·t/ml til ca. 14 ng·t/ml og mest fortrinsvis ca. 11.2 ng·t/ml til ca. 14 ng·t/ml
- Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-
- 25 kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.
- 30

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig AUCt-værdi for naloxon-3-glucuronid på ca. 100 ng·t/ml eller ca. 200 ng·t/ml  
5 eller ca. 300 ng·t/ml til ca. 750 ng·t/ml, mere fortrinsvis ca. 400 ng·t/ml til ca. 700 ng·t/ml og mest fortrinsvis fra ca. 500 ng·t/ml til ca. 600 ng·t/ml. Fortrinsvis henviser disse gennemsnitlige AUCt-værdier for naloxon-3-glucuronid til oxycodon/naloxon-doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, der omfatter 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og  
10 f.eks. 20 mg naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg  
15 naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

20 Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig AUCt/mg naloxon-værdi for naloxon-3-glucuronid på ca. 20 ng·t/ml til ca. 35 ng·t/ml, fortrinsvis ca. 25 ng·t/ml til ca. 30 ng·t/ml. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske human-  
25 individer eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix,  
30 der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi for oxycodon på ca. 5 ng·t/ml til ca. 50 ng·t/ml, mere fortrinsvis ca. 20 ng·t/ml til ca. 40 ng·t/ml og mest fortrinsvis fra ca. 30 ng·t/ml til ca. 35 ng·t/ml. Fortrinsvis henviser disse gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for oxycodon til oxycodon/naloxon-doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, der omfatter 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og f.eks. 20 mg naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

For oxycodon/naloxon-doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, som omfatter mindre end 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, kan de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for oxycodon være lavere, såsom 1 ng·t/ml eller 3 ng·t/ml. Det kan være tilfældet, hvis 20 mg oxycodon og 10 mg naloxon eller 10 mg oxycodon og 5 mg naloxon indgives (jævnfør f.eks. eksempel 3 og 4).

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi for oxycodon på ca. 0,125 ng/ml til ca. 1,25 ng/ml mg oxycodon, mere fortrinsvis ca. 0,5 ng/ml mg oxycodon til 1 ng/ml mg oxycodon og mest fortrinsvis fra ca. 0,75 ng/ml mg oxycodon til ca. 0,875 ng/ml oxycodon. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i stea-

dy-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi for naloxon-3-glucuronid på ca. 10 pg/ml til ca. 100 pg/ml, mere fortrinsvis ca. 40 pg/ml til ca. 90 pg/ml og mest fortrinsvis fra ca. 60 pg/ml til ca. 90 pg/ml. Fortrinsvis henviser disse gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for oxycodon til oxycodon/naloxon-doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse, der omfatter 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og f.eks. 20 mg naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi for naloxon-3-glucuronid på ca. 2 pg/ml til ca. 4,5 pg/ml, mere fortrinsvis ca. 3 pg/ml til ca. 4,5 pg/ml naloxon. Ovenstående værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne

doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1 Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, der med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

De oxycodon/naloxon-formulationer ifølge den foreliggende frembringelse, som tilvejebringer en initial hurtig stigningshastighed i koncentration i plasmaen og/eller har en  $t_{max}$ -værdi på f.eks. op til 8 timer, fortrinsvis op til 6 timer eller op til 5 timer eller endog op til 4 timer, er fordelagtige i og med, at der opnås en hurtig og forøget analgesisk effektivitet. Der udvises ingen i det væsentlige flad serumkoncentrationskurve, men i stedet tilvejebringes der en hurtigere initial opioid afgivelse, således at den minimale, effektive analgesiske koncentration kan opnås hurtigere hos mange patienter. Det gør, at doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse også er hensigtsmæssige til at titrere patienter ved, at det ikke længere er nødvendigt først at titrere på en oxycodon/naloxon-doseringsform med omgående afgivelse, inden han skiftes over til en depotafgivelses-doseringsform med henblik på kronisk terapi. Ovenstående  $t_{max}$ -værdier angår indgivelse af enkelt dosis eller indgivelse i steady-state til raske humanindivider eller -patienter. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.



Fortrinsvis eller alternativt tilvejebringer oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en effektivitet og tålbarhed, som af patienter vurderes at være lige så god som effektiviteten og tålbarheden af præparater, der omfatter samme mængde oxycodon, men ingen naloxon.

En global vurdering af effektiviteten kan måles hos patienter, målt under anvendelse af en 0 til 7 numerisk analogskala (1 = meget god, 2 = god, 3 = ret god, 4 = moderat, 5 = lidt dårlig, 6 = dårlig, 7 = meget dårlig). Tålbarheden kan måles hos patienter under anvendelse af samme 0 til 7 numeriske analogskala. En anden parameter, som kan overvejes, er præference til vedligeholdelse (oxycodon/naloxon-kombination) eller titrerings/indkøring (kun oxycodon) med hensyn til effektivitet/tålbarhed af studiemedicinen under anvendelse af en 0 til 3 NAS (1 = titrering/indkøring, 2 = vedligeholdelse, 3 = ingen præference).

Til global vurdering af effektivitet, tålbarhed og præference kan der udarbejdes opsummerende statistik i overensstemmelse med frembringelsen for grupperingerne dosisforhold mellem oxycodon og naloxon, absolut dosis naloxon og absolut dosis af naloxon givet samme oxycodon/naloxon-forhold.

Ifølge en udførelsesform tilvejebringer den foreliggende frembringelse doseringsformer af oxycodon og naloxon, som med hensyn til effektivitet rangeres som god eller meget god af mere end 50 % af patienterne og fortrinsvis af mere end 70 % af patienterne, hvis ovennævnte NAS anvendes.

Yderligere eller alternativt tilvejebringer doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse oxycodon og naloxon og med hensyn til effektivitet rangeres de som gode eller meget gode af mere end 60 % af patienterne og fortrinsvis af mere end 70 % eller endog 80 % af patienterne, hvis ovennævnte

te NAS anvendes. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformerne ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Fortrinsvis eller alternativt tillader oxycodon/naloxon-doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse en reduktion for så vidt angår dosis og frekvens af indtag af afføringsmiddel sammenlignet med et præparat, der kun omfatter oxycodon men ikke naloxon.

OBD-symptomer, såsom forstoppelse, er typiske bivirkninger af opioid indgivelse og behandles typisk ved indgivelse af afføringsmidler. Det vides imidlertid ikke, hvorvidt der eksisterer distinkte forhold mellem opioide agonister og antagonist, som sikrer ikke blot effektivitet og tålbarehed, men som også tillader samtidigt at forhindre eller i det mindste reducere OBD-symptomer, såsom forstoppelse.

Indtag af afføringsmidler/gennemsnitlig udvikling af dosis af afføringsmidler kan beregnes i overensstemmelse med frembringelsen på basis af patientens rapportering. Ifølge en udførelsesform for frembringelsen udføres der for patienterne en analyse af den gennemsnitlige dosis af afføringsmiddel og/eller afførende hændelser i løbet af de seneste syv dage. I denne sammenhæng kan afføringsmidler identificeres ved hjælp af WHO's ATC Code A06A. For så vidt angår indtag af afføringsmidler kan antallet af dage med afførende aktivitet i løbet af de seneste syv dage og procentandelen af dage

med afførende aktivitet i løbet af de seneste syv dage beregnes for hvert studiebesøg. Desuden kan procentandelen af dage med afførende aktivitet i løbet af hele vedligeholdelsesfasen og under opfølgingsfasen beregnes. Et eksempel på bestemmelse af behovet for indtagelse af afføringsmiddel og indvirkning af præparaterne i overensstemmelse med frembringelsen vil fremgå af eksempel 1.

Ifølge en udførelsesform tilvejebringer den foreliggende frembringelse doseringsformer af oxycodon og naloxon, som tilvejebringer en reduktion af dage med indtag af afføringsmidler på mindst 10 %, fortrinsvis mindst 20 %, mere fortrinsvis mindst 25 % og endnu mere fortrinsvis ca. 30 %. Nogle doseringsformer ifølge frembringelsen tillader endog en reduktion på mindst 35 % eller mindst 40 %. Det samme vil også gælde for dosis af indtag af afføringsmidler. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Stadig en anden udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon/naloxon-doseringsformer af præparater, som fortrinsvis eller alternativt ikke inducerer væsentlige abstinenssymptomer hos humanpatienter eller raske humanindivider, dvs. grupper af opioid-brugere, som ikke må forveksles med opioid-afhængige og stofmisbrugere.

Et af rationalerne bag anvendelsen af naloxon i kombination med oxycodon er at skræmme sådanne opioid-afhængige individer eller stofmisbrugere mod misbrug af præparaterne ifølge frembringelsen. Der skulle imidlertid helst ikke opstå abstinenssymptomer, når præparater, der omfatter opioide agonister og antagonist, indgives til patienter, som har brug for smertebehandling. Den foreliggende frembringelse viser overraskende, at der findes præparater bestående af oxycodon og naloxon i distinkte forhold, som sikrer analgesisk effektivitet, som falder i patienternes smag, som tillader specifik behandling af bivirkninger såsom forstoppelse og indtag af afføringsmidler, og som på samme tid ikke medfører betydelige abstinenssymptomer.

Individ-abstinenssymptomer (SOWS) i overensstemmelse med frembringelsen kan registreres dagligt af patienten i en dagbog og kan omfatte sådanne parametre såsom: Jeg er ængstelig; Jeg skal gabe; Jeg sveder; Mine øjne løber i vand; Min næse løber; Jeg har kuldegysninger; Jeg ryster; Jeg har det varmt; Jeg har det koldt; Mine knogler og muskler gør ondt; Jeg er rastløs; Jeg har kvalme; Jeg skal kaste op; Jeg har muskelsammentrækninger; Jeg har mavekrampe; Jeg kan ikke sidde stille. Disse symptomer kan rangeres med en NAS, såsom "0 = overhovedet ikke", "1 = en smule", "2 = medium", "3 = stærkt" eller "4 = ekstremt".

Ifølge en udførelsesform registreres SOWS i løbet af de første syv dage af en vedligeholdelsesfase. Den totale score (= sumscoren) af SOWS-elementerne kan beregnes for hver patient og dag.

Ifølge en udførelsesform tilvejebringer den foreliggende frembringelse depot-afgivelses-doseringsformer af oxycodon og naloxon, som ikke medfører væsentlige stigninger i sumscorer af SOWS i et klinisk relevant omfang og som derfor ikke frembyder sikkerhedsmæssige problemer for humanpatienter eller raske humanindivider. Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne

- indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere for-
- 5 fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.
- 10 Endnu en anden udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon/naloxon-doseringsformer af præparater, der fortrinsvis eller alternativt er klinisk acceptable med hensyn til forekomst af uønskede hændelser såsom f.eks. diarré.
- 15 Til brug i forbindelse med den foreliggende frembringelse kan en uønsket hændelse anses som enhver uhensigtsmæssig medicinsk forekomst hos en patient eller klinisk studieindivid, som modtager et farmaceutisk produkt, herunder placebo, og som ikke nødvendigvis har en årsagssammenhæng med behandling. Den måde hvorpå uønskede hændelser, såsom diarré, klassifi-
- 20 ceres, måles og vurderes, beskrives detaljeret i eksempel 1, som i denne sammenhæng ikke skal anses for at være begrænset til det specifikt undersøgte præparat.
- Fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser anses for at være kvalme, opkastninger, bedøvelse, hudreaktioner som identificeret i Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA). Fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser anses for at være mavesmerter, forkramper og diarré med de definitioner, der fastlægges i MedDRA.
- 25
- 30 Alvoren af sådanne uønskede virkninger kan måles med en sumscore, der kan beregnes ved at tildele scorer til hver af ovenstående uønskede hændel-

ser, som opstår i løbet af f.eks. de seneste syv dage. Der tildeles scoren 0, hvis den respektive bivirkning ikke observeres i løbet af de seneste syv dage, scoren 1, hvis den uønskede hændelse er mild, scoren 2, hvis den uønskede hændelse er moderat, og scoren 3, hvis den uønskede hændelse er alvorlig.

- 5 Det betyder, at fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser ville have en maksimal sumscore på 12, medens fremkaldt naloxon-typisk, negativitet ville føre til en maksimal sumscore på 9.

10 Det har overraskende vist sig, at præparaterne ifølge frembringelsen under en vedligeholdelsesfase, dvs. i løbet af steady-state, tilvejebringer en reduktion i alvoren af fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser sammenlignet med en behandling med blot oxycodon, medens alvoren af fremkaldte naloxon-typiske hændelser ikke stiger væsentligt, dvs. den er den samme eller formindsket i forhold til en behandling med blot oxycodon.

15

Ifølge en udførelsesform angår den foreliggende frembringelse derfor doseringsformer, der omfatter oxycodon og naloxon, som tilvejebringer en forbedret bivirkningsprofil, dvs. under indgivelse i steady-state medfører en reduktion af alvoren af fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser uden at øge  
20 alvoren af fremkaldt naloxon-typiske hændelser, målt ved beregning af sumscorer sammenlignet med indgivelse af en doseringsform, som blot omfatter oxycodon.

Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i  
25 mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer  
30 som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-

kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Endnu en udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon/naloxon-doseringsformer af præparater, der fortrinsvis eller alternativt ikke udviser nogen væsentlig levnedsmiddeleffekt.

I overensstemmelse med frembringelsen bestemmes en levnedsmiddeleffekt ved at måle farmakokinetiske parametre, såsom AUC,  $C_{\max}$  og  $t_{\max}$ , der bestemmes hos raske humanindivider eller -patienter efter enkeltdosering eller indgivelse i steady-state. Det har vist sig, at doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse ikke medfører forøgede farmakokinetiske parametre af naloxon. Det er vigtigt, idet det viser, at levnedsmidler ikke vil have en skadelig virkning på den analgesiske effektivitet af præparaterne ifølge frembringelsen.

Der vil blive observeret en levnedsmiddelvirkning, hvis de farmakokinetiske parametre efter et FDA-måltid med højt fedtindhold ligger væsentligt, dvs. i klinisk relevant omfang, udenfor de 90 % konfidensrammer for bioækvivalens for AUC,  $C_{\max}$  og  $t_{\max}$ . En måde at bestemme en levnedsmiddelvirkning på beskrives i eksperiment 3, som i denne sammenhæng ikke skal fortolkes som værende begrænset til det specifikt afprøvede præparat.

Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter sådanne doseringsformer, der ikke udviser nogen væsentlig levnedsmiddeleffekt, oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformerne ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på

invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

- 5 Stadig en yderligere udførelsesform for den foreliggende frembringelse angår oxycodon/naloxon-doseringsformer af præparater, som præcipiterer abstinenssymptomer hos opioid-afhængige mennesker. Ifølge en foretrukken udførelsesform er præcipiteringen af abstinensvirkninger mere udtalt og af længere varighed for doseringsformerne ifølge frembringelsen end for naloxon
- 10 som vil kunne forventes. Sådanne doseringsformer er særligt hensigtsmæssige til at forhindre misbrug af doseringsformerne ved f.eks. intravenøs anvendelse eller indgivelse nasalt.

Det er stærkt ønskværdigt at råde over et præparat af en opioid agonist og

15 antagonist, som vil tilvejebringe ovenstående karakteristika, dvs. god analgesisk effektivitet, god tålbarehed, forbedret BFI, reduktion indtag af afføringsmidler, ingen abstinenssymptomer hos patienter, ingen levnedsmiddeleffekt, men som samtidig vil give opioid-afhængige individer, såsom stofmisbrugere, abstinenssymptomer.

20 Forsøg 5 viser, at en i.v. indgivelse af oxycodon:naloxon i et vægtforhold på 2:1 præcipiterer abstinenssymptomer hos oxycodon-afhængige rotter. Givet fordelene ved 2:1-forholdet med hensyn til ovenstående parametre, antages det, i lyset af data fra eksempel 5, at præparater ifølge frembringelsen også

25 vil præcipitere abstinenssymptomer hos opioid-afhængige humanindivider. Det er et overraskende træk ved 2:1 forholdet, at abstinenssymptomerne faktisk forlænges og bliver mere udtalte for kombinationsproduktet på trods af, at det indeholder oxycodon.

30 Ifølge en foretrukken udførelsesform omfatter doseringsformer, som har evne til at præcipitere og forlænge abstinenssymptomer hos opioid-afhængige



mennesker oxycodon og naloxon i et vægtforhold på 2:1. Fortrinsvis kan disse doseringsformer endog forlænge de præcipiterede abstinenssymptomer og føre til langvarige abstinenssymptomer hos narkomaner. Præparaterne indgives fortrinsvis i mængder på op til totalt 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Det foretrækkes især at indgive sådanne 2:1-præparater i en mængde på op til 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon dagligt. Fortrinsvis omfatter doseringsformen ca. 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon og mere fortrinsvis ca. 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Doseringsformen afgiver fortrinsvis de aktive stoffer som depot, på invariant og uafhængig måde fra en i det væsentlige ikke-kvældende diffusionsmatrix, som med hensyn til afgivelseskarakteristika dannes af en ethylcellulose og mindst en fedtalkohol.

Et yderligere aspekt ved frembringelsen angår anvendelse af præparater i overensstemmelse med frembringelsen til humanindivider og især patienter, som typisk ikke ville blive behandlet med større mængder oxycodon. For eksempel angives doseringsstyrkerne for OxyContin på 80 mg og 160 mg ikke til behandling af opioid-naive patienter, idet der vil kunne forekomme åndedrætsdæmpning. Tilsvarende er lægeligt personale meget utilbøjelige til at behandle ældre patienter med nævnte høje mængder af oxycodon. Imidlertid kan præparaterne ifølge den foreliggende frembringelse anvendes til behandling af opioid-naive individer og/eller ældre patienter i mængder på 80 mg og op til 160 mg oxycodon, hvis der også er naloxon til stede. Dette gælder især for oxycodon:naloxon i forholdet 2:1. Således tilvejebringes der også med den foreliggende frembringelse fremgangsmåder til at behandle moderat til alvorlig smerte hos patientgrupper, som hidtil ikke har kunnet behandles med forholdsvis store doseringsmængder af oxycodon. En stor doseringsmængde af oxycodon anses for at være over 80 mg, fortrinsvis mere end 100 mg, mere fortrinsvis mere end 120 mg, endnu mere foretrukket 140 mg oxycodon og mest fortrinsvis mere end 160 mg oxycodon. Det er muligt, fordi der er naloxon til stede – fortrinsvis i et oxycodon:naloxon-forhold på 2:1.

Ifølge én udførelsesform angår den foreliggende frembringelse anvendelse af doseringsformer, som omfatter oxycodon og naloxon, til at tilvejebringe en forbedret bivirkningsprofil, dvs. til under indgivelse i steady-state at tilvejebringe en reduktion af alvoren af fremkaldte opioid-typiske, uønskede hændelser uden at øge alvoren af fremkaldte naloxon-typiske, uønskede hændelser.

Som det allerede er blevet nævnt ovenfor, har det overraskende vist sig, at der kan tilvejebringes depotafgivelsespræparater af oxycodon og naloxon, som tillader (1) effektiv og langvarig smertebehandling, dvs. op til 24 timer, (2) viser forbedringer i tarmfunktionen, (3) udviser excellent tålbarehed, (4) udviser ikke signifikant forøgede sumscorer for opioide abstinenssymptomer hos patienter og raske humanindivider, (5) tillader en reduktion i indtaget af afføringsmidler, (6) er klinisk acceptable med hensyn til uønskede hændelser, såsom diarré, (7) ikke udviser levnedsmiddelvirkning, og (8) sandsynligvis vil præcipitere abstinenssymptomer hos opioid-afhængige individer.

Eksperimenterne 1 til 6 viser klart, at især oxycodon/naloxon-præparater med et oxycodon:naloxon-forhold på 2:1 er velegnede til disse forskellige formål. Eksperimenterne viser også klart, at 2:1-forholdet mellem oxycodon og naloxon er særligt velegnet til at opnå ovenstående formål, hvis der fortrinsvis indgives 80 mg oxycodon og 40 mg naloxon dagligt. Ifølge en særligt foretrukken udførelsesform indgives 2:1-doseringsformerne i en daglig dosis på 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon. Dette forhold synes at være optimalt til at opnå ovenstående virkninger i kombination. Ifølge en yderligere foretrukken udførelsesform kan præparaterne ifølge frembringelsen omfatte 40 mg oxycodon eller en ækvivalent mængde af et farmaceutisk acceptabelt salt og 20 mg naloxon eller en ækvivalent mængde af et farmaceutisk acceptabelt salt. Sådanne præparater vil fortrinsvis omfatte de aktive bestanddele indlejret i en i det væsentlige ikke-kvældende og ikke-erosiv diffusionsmatrix, der

med hensyn til sine essentielle afgivelseskarakteristika dannes af ethylcellulose og mindst én fedtalkohol.

Der er desuden ikke nogen signifikant større forekomst af bivirkninger såsom  
5 forstoppelse, som eller ville kunne forventes, i og med at der forekommer højere spidskoncentration i plasmaer som følge af en indledningsvist hurtig stigningshastighed i koncentration i plasma.

Især hvis doseringsformen ifølge den foreliggende frembringelse er en ma-  
10 trix-formulation, sikres det desuden, at agonisten, dvs. oxycodon, såvel som antagonist, dvs. naloxon, altid afgives i forud fastlagte procentandele, og at deres afgiveshastigheder ikke påvirker hinanden. Derved forhindres misbrug af medikamentet, hvilket forudsætter, at oxycodon kan ekstraheres selektivt fra formuleringen. Formuleringen ifølge den foreliggende frembringelse  
15 umuliggør derfor selektiv ekstrahering af oxycodon fra doseringsformen uden den tilsvarende mængde af antagonist naloxon, uanset de valgte absolutte og relative mængder af agonist og antagonist.

Således er doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse også  
20 hensigtsmæssige til en fremgangsmåde til at titrere menneskepatienter med en depotafgivelses-oxycodon/naloxon-formulation. Det første trin i denne udførelsesform omfatter indgivelse til en menneskepatient, f.eks. to gange dagligt eller en gang dagligt, af en enhedsdosis af depotafgivelses-oxycodon/naloxon-doseringsformerne som beskrevet ovenfor og i de følgen-  
25 de afsnit. Efterfølgende omfatter denne udførelsesform det yderligere trin at overvåge farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre, som udløses af formuleringen hos menneskepatienten, og at bestemme hvorvidt de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske parametre er hensigtsmæssige til be-  
30 handling af patienten på gentagen basis. Patienten titreres ved at justere dosis af oxycodon og/eller naloxon indgivet til patienten ved indgivelse af en enhedsdosis af doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse,

som omfatter en anden dosis af oxycodon og/eller naloxon, hvis det bestemmes at de farmakokinetiske og/eller de farmakodynamiske parametre ikke er tilfredsstillende, eller at vedligeholde dosis af oxycodon og/eller naloxon i enhedsdosisen på en tidligere indgivet mængde, hvis de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske parametre anses for at være passende. Titreringen fortsættes ved yderligere at justere dosis af oxycodon og/eller naloxon, indtil der hos patienten opnås passende farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske parametre i steady-state. Derefter fortsættes indgivelse af dosis af oxycodon og/eller naloxon i depotafgivelsesdoseringsformen ifølge den foreliggende frembringelse, f.eks. to gange dagligt eller en gang dagligt, indtil behandlingen afsluttes.

Ifølge en yderligere foretrukken udførelsesform afgives oxycodon og/eller naloxon fra doseringsformerne i henhold til den foreliggende frembringelse som depot, på invariant og/eller uafhængig måde.

Denne udførelsesform sikrer, at givet identiske forholdsmæssige mængder, udviser de aktive forbindelser lige afgivelsesprofiler, uafhængigt af den tilstedeværende absolutte mængde. En sådan uafhængig afgivelsesadfærd stiller et bredt område af anvendelige, absolutte mængder af det analgesisk aktive stof til rådighed for lægen, givet at det optimale agonist/antagonist-forhold er kendt. Man kan således roligt justere dosis for hver individuel patient, enten ved en trinvis doseringsøgning eller om nødvendigt som en trinvis doseringsreduktion. Denne evne til at justere dosis for den individuelle patient er særdeles nyttig set ud fra et lægeligt synspunkt.

Den invariante og/eller uafhængige depotafgivelse af de aktive forbindelser, dvs. oxycodon og naloxon eller farmaceutisk acceptable salte deraf, sikrer desuden, at farmaceutiske præparater fremstillet ifølge frembringelsen kendetegnes ved lav indgivelsesfrekvens, således at der opnås højere grad af patientoverholdelse. Desuden tillader præparater ifølge frembringelsen læ-

gen at justere dosis til de enkelte patienter. Præparater ifølge frembringelsen tillader brug over et bredt spektrum med hensyn til de anvendelige absolutte mængder af de aktive forbindelser og sikrer, at de aktive forbindelser selv efter lang tids opbevaring bliver effektive med samme afgivelsesprofiler.

5

Ifølge den foreliggende frembringelse betyder depotafgivelse af oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og/eller naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, at farmaceutisk acceptable substanser afgives fra medikamentet over en længere tidsperiode, end der kendes fra formulationer til omgående afgivelse. Typiske vil et præparat til øjeblikkelig afgivelse have afgivet i det væsentlige samtlige aktive bestanddele inden for omtrent 30 minutter, målt i henhold til USP-Paddle-metoden.

Ifølge en specifik udførelsesform for den foreliggende frembringelse ligger afgivelsen fra doseringsformen på mellem 25 % og 65 %, fortrinsvis mellem 30 % og 60 %, mere fortrinsvis mellem 35 % og 55 % og endnu mere foretrukket mellem 40 % og 50 % oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og/eller naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt samt deraf efter fire timer.

20

Andre specifikke udførelsesformer for frembringelsen angår doseringsformer, som angiver mellem 70 % og 100 %, fortrinsvis mellem 75 % og 100 %, mere fortrinsvis mellem 80 % og 95 % og endnu mere foretrukket mellem 80 og 85 %, mellem 85 % og 90 % eller mellem 90 % og 95 % oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og/eller naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf efter 8 timer. Foretrukne udførelsesformer for frembringelsen angår også præparater, der afgiver ca. 80 %, ca. 85 %, ca. 90 % eller ca. 95 % oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og/eller naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf efter 8 timer.

30

Ifølge frembringelsen bliver doseringsformer eller -formulationer af medikamenter, som sikrer sådan depotafgivelse af de aktive forbindelser fra præparatet eller doseringsformen, betegnet retardformulationer, depotafgivelsesformulationer eller formulationer med forlænget afgivelse. Ifølge frembringelsen finder afgivelsen af de aktive forbindelser fortrinsvis sted på pH-uafhængig måde.

Ifølge den foreliggende frembringelse betyder betegnelsen "i det væsentlige pH-uafhængig", at forskellen på ethvert givet tidspunkt mellem den mængde oxycodon, som angives ved pH 1,2 og den mængde, der afgives ved pH 6,8 (målt in vitro under anvendelse af USP-Basket-metoden ved 100 rph i 900 ml vandig puffer), er 20 %, fortrinsvis 15 % og mere fortrinsvis 10 % (i vægt baseret på den totale mængde af oxycodon eller salt deraf i doseringsformen) eller derunder. Det samme gælder *mutatis mutandis* for naloxon. En afgivelsesværdi på et distinkt tidspunkt baseres typisk på gennemsnittet af fem målinger.

Desuden henviser betegnelsen "depotafgivelse" ifølge frembringelsen til afgivelsen af aktive forbindelser fra et medikament over en længere tidsperiode. Det angiver ikke styret afgivelse på et defineret sted; derfor betyder det ikke, at de aktive forbindelser enten kun afgives i maven, eller kun i tarmen.

Ifølge frembringelsen betyder "uafhængig afgivelse" at givet forekomsten af i det mindste to aktive forbindelser vil en ændring i den absolutte mængde af én forbindelse ikke påvirke afgivelsesprofilerne af de øvrige komponenter, hvilket betyder, at afgivelsesprofilerne af de øvrige komponenter ikke ændres. For doseringsformer eller formulationer ifølge frembringelsen er en sådan uafhængig afgivelse uafhængig af den pH-værdi, som afgivelsen måles ved, eller af fremstillingsprocessen. pH-uafhængigheden gælder især inden for syreområdet, dvs. for pH-værdier <7. Afgivelsesprofilen eller afgivelsesadfærden defineres som ændringen i afgivelsen af den aktive forbindelse fra

formulationen over tid, hvor mængden af hver afgivet aktiv forbindelse tilve-  
jebringes i procenter af den totale mængde af den aktive forbindelse.

- Afgivelsesprofilen kan bestemmes ved kendte forsøg. Fortrinsvis bestemmes  
5 afgivelsen af de aktive forbindelser fra en depotformulering ved Basket-  
metoden ifølge USP ved pH 1,2 eller pH 6,5 med HPLC.

- Dette betyder f.eks., at den afgivelsesprofil for oxycodon, som observeres for  
en oxycodon/naloxon-kombination med 12 mg oxycodon og 4 mg naloxon,  
10 ikke er forskellig fra den for et tilsvarende præparat med samme formulation  
indeholdende 12 mg oxycodon og 6 mg naloxon.

- Uafhængig afgivelse er især interessant, hvis afgivelsesprofilen for præpara-  
ter med i det væsentlige samme sammensætninger sammenlignes. Præpa-  
15 rater med i det væsentlige samme sammensætning har samme mængder af  
de aktive forbindelser, men er ellers grundlæggende de samme med hensyn  
til de bestanddele af sammensætningen, som influerer væsentligt på afgivel-  
sesadfærden.

- 20 Hvis f.eks. ovenstående præparater sammenlignes (hvor det første præparat  
indeholder 12 mg oxycodon og 4 mg naloxon og det andet præparat indehol-  
der 12 mg oxycodon og 6 mg naloxon) vil begge præparater, forudsat de har  
samme totalvægt, tilvejebringe samme afgivelsesprofil for oxycodon og nalo-  
xon, hvis forskellen i naloxonmængde erstattes af en komponent i formula-  
25 tionen, som typisk ikke påvirker afgivelsesadfæren.

- Fagmanden vil være klar over, at hvis mængden af aktiv forbindelse, hvor de  
to doseringsformer er forskellige, erstattes af en substans, som er væsentlig  
for formulationens afgivelsesadfærd, såsom ethylcellulose eller en fedtalko-  
30 hol, vil der kunne opstå forskelle i afgivelsesadfærden. Således tilvejebringes  
uafhængig afgivelse fortrinsvis ved doseringsformer, som har forskellige

mængder af de aktive stoffer, men som ellers er identiske eller i det mindst i høj grad ens med hensyn til de komponenter, som i væsentlig grad influerer afgivelsesadfærden (givet at det er formulationer med samme totalvægt, der sammenlignes).

5

Ifølge frembringelsen defineres "invariant afgivelsesadfærd" eller "invariant afgivelsesprofil" således, at den procentandel af den absolutte mængde af hver aktive forbindelse, der afgives pr. tidsenhed, ikke ændrer sig signifikant og forbliver tilstrækkeligt konstant, hvis de absolutte mængder af en aktiv forbindelse ændres. Tilstrækkeligt konstante procentandele betyder, at den procentandel, der afgives pr. timeenhed, ikke afviger fra en gennemsnitsværdi med mere end 20 %, fortrinsvis ikke med mere end 15 % og særligt fortrinsvis med ikke mere end 10 %. Den gennemsnitlige værdi kan beregnes ud fra seks målinger af afgivelsesprofilen. Selvfølgelig skal den afgivne mængde pr. tidsenhed opfylde de juridiske og lovgivningsmæssige krav.

10  
15

Dette betyder f.eks., at givet en oxycodon/naloxon-kombination på 12 mg oxycodon og 4 mg naloxon, frigives i løbet af de første 4 timer 25 % oxycodon og 20 % naloxon. Hvis oxycodon/naloxon-kombinationen indeholder 24 mg oxycodon og 8 mg naloxon, vil der igen blive frigivet 25 % oxycodon og 20 % naloxon i løbet af de første 4 timer. I begge tilfælde vil afvigelsen ikke være mere end 20 % fra gennemsnitsværdien (som i dette eksempel er 25 % oxycodon og 20 % naloxon).

20

Som angivet for den uafhængige afgivelsesadfærd er invariant afgivelse af særlig interesse, hvis der sammenlignes præparater med i det væsentlige samme sammensætning. Sådant præparat er forskelligt med hensyn til mængden af de aktive forbindelser, men er af samme eller i det mindste i høj grad lignende sammensætning med hensyn til de af præparatets bestanddele, der påvirker afgivelsen. Typisk vil forskellen i mængden af en aktiv forbindelse blive erstattet af den mængde af en farmaceutisk inert excipient, som

25  
30



ikke i væsentlig grad influerer afgivelsesadfærden af præparatet. En sådan farmaceutisk ekscipient kan være laktose, som er et typisk fyldstof i farmaceutiske præparater. Fagmanden vil være helt klar over, at invariant afgivelsen måske ikke tilvejebringes med præparater, hvor forskellen i mængden af en aktiv forbindelse erstattes af substanser, som kendes for i væsentlig grad at påvirke præparatets afgivelsesadfærd, såsom ethylcellulose eller fedtalkoholer.

Ifølge frembringelsen betyder "lagerstabil" eller "lagerstabilitet", at mængderne af i de i en medikamentformulation indeholdte aktive forbindelser under standardbetingelser (mindst to år ved stuetemperatur og sædvanlig luftfugtighed) ikke afviger fra de indledende mængder med mere end de værdier, som angives i specifikationen eller retningslinierne i den almindelige Pharmacopoeias. Ifølge frembringelsen betyder lagerstabilitet også, at et præparat fremstillet ifølge frembringelsen kan opbevares under standardbetingelser (60 % relativ luftfugtighed, 25°C), som det kræves for at blive godkendt til at komme på markedet.

Ifølge frembringelsen betyder "lagerstabil" eller "tidsstabil" også, at de aktive forbindelser efter opbevaring under standardbetingelser udviser afgivelsesprofiler, som de ville ved omgående brug uden opbevaring. Ifølge frembringelsen er de tilladelige udsving med hensyn til afgivelsesprofilen ejendommelige derved, at den mængde, som afgives pr. tidsenhed, ikke fluktuerer med mere end 20 %, fortrinsvis ikke mere end 15 % og særligt foretrukket ikke mere end 10 % i forhold til en gennemsnitsværdi. Gennemsnitsværdien beregnes fra seks målinger af afgivelsesprofilen.

Lagerstabilitet bestemmes fortrinsvis ved Paddle-metoden ifølge USP ved pH 1,2 med HPLC.

Ifølge frembringelsen er en "ikke-kvældende" eller "i det væsentlige ikke-kvældende" diffusionsmatrix en matrixformulation, for hvilken afgivelse af de aktive forbindelser ikke påvirkes (eller i det mindste ikke i relevant omfang) ved kvældning af matrixen (især i de fysiologiske fluider af de relevante målsteder i patientens krop).

Ifølge frembringelsen henviser betegnelsen "i det væsentlige ikke-kvældende" diffusionsmatrix også til en matrix, hvis volumen vil tiltage med ca. 300 %, fortrinsvis med ca. 200 %, mere fortrinsvis med ca. 100 %, med ca. 75 % eller med ca. 50 %, endnu mere foretrukket med ca. 30 % eller med ca. 20 %, og mest fortrinsvis med ca. 15 %, med ca. 10 %, med ca. 5 % eller med ca. 1 % i vandige opløsninger (og især i de fysiologiske fluider i de relevante målsteder i patientens krop).

Præparater fremstillet ifølge frembringelsen kan påføres oralt, nasalt, rektalt og/eller ved inhalation til anvendelse i smertebehandling. Ifølge frembringelsen overvejes der ikke parenteral applikation. Særligt foretrukket er en formulering til oral applikation.

Ifølge én udførelsesform er oxycodon og/eller naloxon til stede i doseringsformerne i form af den frie base.

Ifølge en alternativ foretrukken udførelsesform er oxycodon og/eller naloxon til stede i doseringsformen i form af en farmaceutisk acceptabel salt, derivat og lignende. Foretrukne salte omfatter bl.a. hydrochlorid, sulfat, bisulfat, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat, fosphat, malat, maleat, hydrobromid, hydroiodid, fumarat, succinat, og lignende.

Det foretrækkes desuden, at agonisten er til stede i større mængder end antagonist. Den større mængde af agonisten defineres på basis af den mængde af enhedsdoseringen af antagonist, som er til stede i kombinations-

præparatet. Omfanget af den større mængde af opioid-agonisten gives sædvanligvis som vægtforholdet mellem agonist og antagonist. Foretrukne vægtforhold mellem oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf og naloxon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf er 25:1, 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 og

5 1,5:1.

Det foretrækkes desuden, at doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse omfatter fra 10 mg til 150 mg oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf og mere foretrukket fra 20 mg til 80 mg oxycodon eller et

10 farmaceutisk aktivt salt deraf og/eller fra 1 mg til 50 mg naloxon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf og mere foretrukket fra 5 mg til 20 mg naloxon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf pr. enhedsdosis. Ifølge andre foretrukne udførelsesformer for frembringelsen kan doseringsformerne eller præparaterne omfatte fra 5 til 50 mg oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf,

15 fra 10 til 40 mg oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf, fra 15 til 30 mg oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf eller ca. 20 mg oxycodon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf. Foretrukne doseringsformer ifølge frembringelsen kan også omfatte fra 1 til 40 mg naloxon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf eller 5 til 30 mg naloxon eller et farmaceutisk aktivt salt deraf

20 eller 10 til 20 mg naloxon pr. enhedsdosis eller et farmaceutisk aktivt salt deraf.

Matrix-baserede retard-formulationer kan fortrinsvis anvendes som doseringsformer eller formulationer i overensstemmelse med frembringelsen. Det

25 foretrækkes især, at doseringsformerne baseres på en i alt væsentligt ikke-kvældende diffusionsmatrix.

Fortrinsvis omfatter matrixmaterialer til doseringsformer ifølge den foreliggende frembringelse polymerer baseret på ethylcellulose, hvor ethylcellulose

30 er en særligt foretrukken polymer. Særligt foretrukket omfatter matricer polymerer, som er til rådighed på markedet under varemærket Ethocel Standard

45 Premium® eller Surelease®. Særligt foretrukket er anvendelse af ethylcellulose N45 af Surelease®E-7-7050.

5 Det foretrækkes især, at doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse omfatter ethylcellulose og mindst en fedtalkohol som de matrixkomponenter, der i væsentlig grad påvirker matrixens afgivelseskaraktistika. Mængderne af ethylcellulose og den i det mindste ene fedtalkohol kan variere signifikant, således at der kan opnås præparater med anderledes afgivelsesprofiler. Selvom præparaterne ifølge frembringelsen sædvanligvis vil  
10 omfatte begge ovenstående komponenter, vil det i nogle tilfælde foretrækkes, at præparaterne kun omfatter ethylcellulose eller fedtalkohlen/-alkoholerne som afgivelsesbestemmende komponenter.

15 Doseringsformer i overensstemmelse med frembringelsen kan yderligere omfatte fyldstoffer og yderligere substanser, såsom granuleringshjælpemidler, smøremidler, farvestoffer, strømningsforbedrende midler og plasticeringsmidler.

20 Laktose, glucose eller saccharose, stivelser og hydrolysater deraf, mikrokrystallinsk cellulose, cellatose, sukkeralkoholer, såsom sorbitol eller mannitol, polyopløselige kalciumsalte som calciumhydrogenphosphat, dicalcium- eller tricalciumphosphat kan anvendes som fyldstoffer.

25 Der kan bruges povidon som granuleringshjælpemiddel.

Højdispergeringssilika (Aerosil®), talkum, majsstivelse, magnesiumoxid og magnesiumstearat eller calciumstearat kan fortrinsvis anvendes som strømningsforbedrende midler eller smøremidler.

Magnesiumstearat og/eller calciumstearat kan fortrinsvis anvendes som smøremidler. Fedtsyrer såsom stearinsyre, eller fedt som hydreret castorolie kan også fortrinsvis anvendes.

- 5 Polyethylenglycoler og fedtalkoholer som cetyl og/eller stearylalkohol og/eller cetostearylalkohol kan også anvendes som yderligere substanser, der påvirker retardvirkningen.

Hvis der anvendes fyldstoffer og yderligere substanser, såsom farvestoffer og nævnte smøremidler, strømningsforbedrende midler og plasticeringsmidler, skal man passe på, at der ifølge frembringelsen kun anvendes sådanne kombinationer sammen med den matrixdannende substans og/eller de matrixdannende substanser, at *in vivo* parametrene af de aktive forbindelser sikres ifølge frembringelsen.

15

Samtlige disse yderligere komponenter af formulationerne vælges fortrinsvis således, at afgivelsesmatrixen antager karakter af en i det væsentlige ikke-vand- eller ikke-bufferkvældende og ikke-erosiv diffusionsmatrix.

- 20 Ifølge frembringelsen foretrækkes det især, at doseringsformerne omfatter ethylcellulose, såsom ethylcellulose N45 eller Surelease® E-7-7050 som matrixopbyggende substans, stearylalkohol som fedtalkohol, magnesiumstearat som smøremiddel, laktose som fyldstof og povidon som granuleringshjælpesstof.

25

Ifølge en udførelsesform indeholder doseringsformen ifølge den foreliggende frembringelse oxycodon i en mængde svarende til 20 mg vandfrit oxycodonhydrochlorid, og naloxon i en mængde svarende til 10 mg vandfrit naloxonhydrochlorid. Til de doseringsformer, som indeholder 20 mg oxycodon-

- 30 hydrochlorid og 10 mg naloxonhydrochlorid, foretrækkes det især, at retardmaterialerne udvælges blandt ethylcellulose og stearylalkohol. Til nogle spe-

cifikke udførelsesformer indeholder sådanne doseringsformer mindst 29 mg stearylalkohol eller mindst 29,5 mg stearylalkohol, eller endog mindst 30 mg stearylalkohol. Foretrukne mængder ethylcellulose i doseringsformer ifølge denne udførelsesform er mindst 8, eller mindst 10, eller mindst 12 mg ethyl-

5 cellulose.

Ifølge andre udførelsesformer indeholder doseringsformen oxycodon i en mængde svarende til 10 g vandfrit oxycodonhydrochlorid og naloxon i en mængde svarende til 5 mg naloxonhydrochlorid. Ifølge denne udførelsesform foretrækkes det også, at retardmaterialerne udvælges blandt ethylcellulose og stearylakohol. Foretrukne mængder af ethylcellulose og stearylalkohol i

10 doseringsformer ifølge denne udførelsesform er mindst 8, eller mindst 10, eller mindst 12 mg ethylcellulose og/eller mindst 20, eller mindst 25, eller mindst 27 mg stearylalkohol.

Ifølge andre foretrukne udførelsesformer indeholder doseringsformerne ifølge den foreliggende frembringelse oxycodon i en mængde svarende til 40 mg vandfrit oxycodonhydrochlorid og naloxon i en mængde svarende til 20 mg vandfrit naloxon hydrochlorid. Igen vælges retardmaterialerne fortrinsvis blandt ethylcellulose og stearylalkohol. I denne udførelsesform indeholder

20 doseringsformerne fortrinsvis mindst 22 mg eller mindst 24 mg eller mindst 26 mg ethylcellulose og/eller mindst 55 mg, eller mindst 59 mg eller mindst 61 mg stearylalkohol. Foretrukne mængder af ethylcellulose i doseringsformer ifølge denne udførelsesform er mindst 8, eller mindst 10, eller mindst 12

25 mg ethylcellulose.

Doseringsformer ifølge frembringelsen kan fremstilles som alle almindelige doseringsformer, som i princippet er hensigtsmæssige til retardformulationer og som tilvejebringer *in vivo* parametrene af de aktive forbindelser, dvs. oxycodon og naloxon, i overensstemmelse med frembringelsen. Særligt hensigtsmæssige er tabletter, flerlagstabletter samt kapsler. Yderligere applikati-

30

onsformer, såsom granulater eller pulvere, kan anvendes, idet det dog kun er de applikationsformer, som tilvejebringer tilstrækkelig retardvirkning og afgivelsesadfærd i overensstemmelse med frembringelsen, som tillades.

- 5 Farmaceutiske præparater kan også omfatte filmcoatinger. Det skal imidlertid sikres, at filmcoatingerne ikke påvirker afgivelsesegenskaberne af de aktive forbindelser fra matrixen og lagerstabiliteten af de aktive forbindelser i matrixen i negativ retning. Sådanne filmcoatinger kan være farvede eller kan om nødvendigt omfatte en indledende dosis af aktive forbindelser. De aktive forbindelser i denne indledende dosis vil blive afgivet omgående, således at det
- 10 behandlingsmæssigt effektive blodplasma niveau nås meget hurtigt.

- Farmaceutiske præparater eller indledende stadier deraf, som er i overensstemmelse med frembringelsen, kan fremstilles ved opbygnings- eller ned-
- 15 brydnings-granulering. En foretrukken udførelsesform er fremstilling ved sprøjtegranulering med efterfølgende tørring af granulerne. En anden foretrukken udførelsesform er fremstilling af granulater ved opbygningsgranulering i en tromle eller på en granuleringsskive. Granulerne kan så presses til f.eks. tabletter under anvendelse af hensigtsmæssige, yderligere substanser
- 20 og procedurer. Fagmanden vil kende til granuleringsteknologi, som den anvendes på farmaceutisk teknologi.

- Fremstilling af farmaceutiske præparater eller indledende stadier deraf, som er i overensstemmelse med frembringelsen, ved ekstruderings-teknologi er
- 25 særligt fordelagtig. Ifølge en foretrukken udførelsesform fremstilles farmaceutiske præparater eller indledende stadier deraf ved smelteekstrudering med sam- eller modroterende ekstruderingsapparater omfattende to skruer. En anden foretrukken udførelsesform er fremstilling ved hjælp af ekstrudering med ekstruderingsapparater, der omfatter en eller flere skruer. Disse ekstruderings-
- 30 deringsapparater kan også omfatte ælteelementer.

Ekstrudering er også en veletableret fremstillingsproces inden for den farmaceutiske teknologi og vil være fagmanden velkendt. Fagmanden vil være bekendt med, at forskellige parametre, såsom tilførselshastighed, skruehastighed, opvarmningstemperatur af de forskellige ekstruderingszoner (hvis til  
5 rådighed), vandindhold, osv., undervejs i ekstruderingsprocessen kan varieres med henblik på at fremstille produkter med de ønskede karakteristika.

Ovenstående parametre vil afhænge af den specifikt anvendte type ekstruderingsapparat. Under ekstrudering vil temperaturen af de opvarmningszoner,  
10 hvori de i formuleringen ifølge frembringelsen indgående komponenter smelter, ligge mellem 40 og 120°C, fortrinsvis mellem 50 og 100°C, mere fortrinsvis mellem 50 og 90°C, endnu mere foretrukket mellem 50 og 85°C og mest fortrinsvis mellem 65 og 80°C, især hvis der anvendes mod-roterende tvillingeskrueekstruderingsapparater (såsom Leistritz Micro 18 GGL eller Leistritz  
15 Micro 27 GGL). Fagmanden vil vide, at det ikke er nødvendigt at opvarme samtlige opvarmningszoner. Især bag indfødningsen, hvor komponenterne blandes, kan det være nødvendigt med afkøling til ca. 25°C. Skruehastigheden kan variere mellem 100 og 500 omdrejninger pr. minut (rpm), fortrinsvis mellem 100 og 250 omdr./min, mere fortrinsvis mellem 100 og 200  
20 omdr./minut og mest fortrinsvis ca. 150 omdr./min, især hvis der anvendes mod-roterende tvillingeskrueekstruderingsapparater (såsom Leistritz Micro 18 GGL). Geometrien og diameteren af dysen kan vælges efter behov. Diameteren af dysen i almindeligt anvendte ekstruderingsapparater ligger typisk på mellem 1 og 10 mm, fortrinsvis mellem 2 og 8 mm og mest fortrinsvis mellem 3 og 5 mm. Forholdet mellem længde og diameter af skruen af ekstruderingsapparater, som kan anvendes til fremstilling af præparater ifølge frembringelsen, ligger typisk på ca. 40:1.

Generelt skal temperaturerne af opvarmningszonerne vælges således, at der  
30 ikke udvikles nogen temperaturer, som kan ødelægge de farmaceutisk aktive forbindelser. Tilførselshastigheden og skruehastigheden vil blive valgt, såle-



des at de farmaceutisk aktive forbindelser afgives fra de præparater, som fremstilles ved ekstrudering, som depot, på uafhængig og invariant måde og er lagerstabile i matrixen. Hvis f.eks. tilførselshastigheden øges, kan det være nødvendigt at øge skruehastigheden tilsvarende for at sikre samme re-  
5      tardvirkning.

Fagmanden vil vide, at samtlige førnævnte parametre afhænger af de specifikke produktionsbetingelser (ekstruderingstype, skruegeometri, antal komponenter, osv.), og at det kan være nødvendigt at tilpasse dem, således at  
10     de præparater, som fremstilles ved ekstruderingen, tilvejebringer *in vivo* parametre af oxycodon i overensstemmelse med den foreliggende frembringelse.

Nu angives eksempler, som viser stærkt fordelagtige udførelsesformer for frembringelsen. Eksemplerne skal ikke opfattes som værende begrænsende for frembringelsens mulige udførelser.  
15

#### UDFØRELSESEKSEMPLER

20     **Eksempel 1: Optimering af naloxon/oxycodon-forholdet hos smertepatienter.**

1.           Formål

25     Det primære formål med denne undersøgelse var at undersøge, hvorvidt en oxycodon/naloxon-kombination i overensstemmelse med frembringelsen vil føre til et sammenligneligt analgetikum med et fald i forstoppelse hos patienter med alvorlige, kroniske smerter af tumor- og ikke-tumor-oprindelse og i behovet for afføringsmidler sammenlignet med oxycodon alene. Et yderligere  
30     formål er at undersøge, hvilket dosisforhold mellem oxycodon og naloxon, der var det mest effektive og mest hensigtsmæssige til videre udvikling med

hensyn til forbedringer i tarmfunktionen, analgesisk effektivitet og sikkerhed. Et tredje formål var at sammenligne forekomsten af andre bivirkninger behandlingsgrupperne imellem.

- 5 Fremgangsmåden til at vurdere tarmfunktion og analogskalaer til anvendelse i fremgangsmåden blev anvendt i en klinisk Fase-II-undersøgelse, som udførtes i Europa.

2. Forsøgspopulation, inkluderings- og ekskluderingskriterier

10

Der udvalgte tilfældigt i alt 202 patienter, og 152 patienter skulle modtage både naloxon og oxycodon; 50 patienter skulle modtage oxycodon- og naloxon-placebo. ITT- (Intent to Trial) populationen bestod af 196 (97,0 %) patienter. PP- (Per Protocol) populationen bestod af 99 (49 %) patienter.

15

Deltagerne i undersøgelsen udvalgte ifølge inkluderings- og ekskluderingskriterier. Generelt var det mandlige eller kvindelige patienter, i en alder  $\geq 18$  år, som led af alvorlig, kronisk smerte af tumor eller ikke-tumor oprindelse, og som krævede opioid behandling, som blev indrullet i undersøgelsen. Patienter med utilstrækkelig effektivitet eller evne til at kunne tåle WHO II eller III analgetika og patienter med stabil oxycodonbehandling (40-80 mg/dag) var hensigtsmæssige til screening. Patienter, som indgik i dobbelt-blind behandlingsperioden var på stabil oxycodonbehandling og havde et medicinsk behov for regelmæssigt indtag af afføringsmidler.

25

Patienterne udvalgte ifølge nedenstående inkluderingskriterier.

*Inkluderingskriterier*

30

- alder  $\geq 18$  år

- med alvorlig, kronisk smerte af tumor eller ikke-tumor oprindelse, som krævede opioid behandling
- og/eller utilstrækkelig effektivitet med hensyn til et WHO II eller III analgetikum
- 5 - og/eller utilstrækkelig evne til at kunne tåle WHO II eller III analgetikum
- eller patienter i aktuel, stabil oxycodonbehandling (40-80 mg/dgl)
- som var i stand til at deltage frivilligt og som kunne tilvejebringe skriftligt, kvalificeret samtykke
- 10 - kunne forstå de krav, som protokollen stillede, og var villige til og i stand til at opfylde disse.

Patienter, som skulle indgå i vedligeholdelsesbehandlingsperioden (vedligeholdelsesflade) og titreringen eller indkøringen var de, som:

- 15 - var på stabil oxycodonbehandling 40-80 mg/dgl med højst 5 undsættende medicinindtag (oxycodon) pr. uge
- havde medicinsk behov for regelmæssigt indtag af afføringsmidler for at kunne præstere mindst tre tarmsvalueringer/uge.

20

#### *Ekskluderingskriterier*

Patienter, som skulle ekskluderes fra undersøgelsen var de, som:

- 25 - aktuelt var alkohol- eller medicinmisbrugere
- aktuelt havde alvorlige kardiovaskulære og respiratoriske lidelser (f.eks. lungekræft og metastaser)
- aktuelt havde alvorlige lever- og nyreinsufficiens (transaminaser tre gange over normalt område) og/eller lever/nyre-karcinom og/eller metastaser)
- 30 - med en historie om paralytisk ileus

- med aktuel, akut pancreatitis
- med en historie om psykose
- med en historie om Morbus Parkinson
- i gang med at gå på sygdomsbetinget førtidspension
- 5 - modtog anden opioid behandling ud over oxycodon
- havde en kendt overfølsomhed over for et af de undersøgte lægemidler
- som havde deltaget i anden klinisk undersøgelse inden for 30 dage fra undersøgelsens start
- 10 - var kvinder og gravide eller ammende
- var kvinder i den fødedygtige alder og utilstrækkeligt beskyttet mod undfangelse.

Detaljer ved testpopulationen vil fremgå af fig. 3 og 4.

15

### 3. Forsøgsbehandling, dosis og indgivelsesmåde

#### *Indgivne præparater*

- 20 Tabletter med doseringsstyrker på 20 mg oxycodon, 10 mg oxycodon, 5 mg naloxon og 10 mg naloxon fremstilledes ved sprøjtegranulering. Oxycodondoseringsstyrker på 30 mg blev indgivet under anvendelse af én tablet med en styrke på 10 mg og én tablet med en styrke på 20 mg. Oxycodondoseringsstyrker på 40 mg blev indgivet under anvendelse af to tabletter med doseringsstyrken 20 mg.
- 25

#### ***Oxycodonhydrochlorid PR tabletter, 10 mg***

- Oxycodonhydrochlorid PR tabletter på 10 mg er runde, bikonvekse tabletter, der er coatet med hvid film, med OC på en side og 10 på den anden. Sam-
- 30

mensætningen af oxycodonhydrochlorid PR tabletter på 10 mg angives nedenfor:

### Sammensætning af oxycodonhydrochlorid PR tabletter på 10 mg

5

<u>Bestanddele</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>Funktion</u>	<u>Henvisning til standard</u>
<b>Tabletterne</b>			
<u>Aktiv bestanddel</u>			
Oxycodonhydrochlorid <sup>1</sup> (Oxycodonbasisækvivalent)	10,00 (9,00)	Aktiv ingrediens	Ph Eur
<u>Andre bestanddele</u>			
Lactosemonohydrat (spraytørret lactose)	69,25	Fortyndingsmiddel	Ph Eur
Povidon (K 30)	5,00	Bindemiddel	Ph Eur
Ammoniummethacrylatcopolymerdispersion (Eudragit RS 30 D) <sup>2</sup> (faststoffer)	10,00	Retarder	USP/NF
Triacetin	2,00	Plastificeringsmiddel	Ph Eur
Stearylalkohol	25,00	Retardant	Ph Eur
Talkum	2,50	Glitemiddel	Ph Eur
Magnesiumstearat	1,25	Smøremiddel	Ph Eur
Total kernevægt <sup>3</sup>	130		
<b>Filmovertræk</b>			
Opal hvid Y-5R-18024-A <sup>4</sup>	5,00	Overtræk	
Renset vand <sup>5</sup>	-	Opløsningsmiddel	Ph Eur
Total tabletvægt	135		

### Sammensætning af filmovertræk

Den omtrentlige sammensætning af et 5 mg filmovertræk er som følger:

Bestanddel

Hypromellose 3 mPa.s (E464)	1,750	Filmdanner	Ph Eur
Hypromellose 50 mPa.s (E464)	0,250	Filmdanner	Ph Eur
Hydroxypropylcellulose	1,500	Filmdanner	Ph Eur
Titandioxid (E171)	1,000	Farvestof	Ph Eur
Macrogol 400	0,500	Plastificer- ingsmiddel	Ph Eur

1. Vandfri basis. Batch-mængde justeres for assay/fugtindhold.
2. Eudragit RS 30 D består af en 30 % dispersion af ammoniummethacrylat- copolymer NF (Poly [ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammoniummethyl) methacrylatchlorid] {1:2:0,1} NF) i rensset vand Ph Eur, konserveret med 0,25 % (E,E)-Hexa-2,4-dienosyre (sorbinsyre) Ph Eur/NF
3. Omfatter ~4 % restfugtighed, dvs. 5 mg per tabletkerne.
4. Faktisk mængde overtræk er ca. 5 mg. Overtræk påføres på kernetabletterne til opnåelse af en 3-4 % vægtforøgelse og ensartet udseende.
5. Fjernet under bearbejdning.

*Oxycodonhydrochlorid PR tabletter, 20 mg*

Oxycodonhydrochlorid PR tabletter på 20 mg er runde, bikonvekse tabletter, der er coatet med pink film, med OC på en side og 20 på den anden. Sammensætningen af oxycodonhydrochlorid PR tabletter på 20 mg angives nedenfor:

5

## Sammensætning af oxycodonhydrochlorid PR tabletter, 20 mg

<u>Bestanddele</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>Funktion</u>	<u>Henvisning til standard</u>
--------------------	------------------	-----------------	--------------------------------

**Tabletkerne**

Aktiv bestanddel

Oxycodonhydrochlorid <sup>1</sup>	20,0	Aktiv	Ph Eur
(Oxycodonbasisækvivalent)	(18,00)	Ingrediens	

Andre bestanddele

Lactosemonohydrat (spraytørret lactose)	59,25	Fortyndingsmiddel	Ph Eur
Povidon (K 30)	5,00	Bindemiddel	Ph Eur
Ammoniummethacrylatcopolymerdispersion (Eudragit RS 30 D) <sup>2</sup> (faststoffer)	10,00	Retarder	USP/NF
Triacetin	2,00	Plastificeringsmiddel	Ph Eur
Stearylalkohol	25,00	Retarder	Ph Eur
Talkum	2,50	Glitemiddel	Ph Eur
Magnesiumstearat	1,25	Smøremiddel	Ph Eur
Total kernevægt <sup>3</sup>	130		

**Filmovertræk**

Opal pink YS-1R-14518-A <sup>4</sup>	5,00	Overtræk	
Renset vand <sup>5</sup>	-	Opløsningsmiddel	Ph Eur
Total tabletvægt	135		

**Sammensætning af filmovertræk**

Den omtrentlige sammensætning af et 5 mg filmovertræk er som følger:

Bestanddel

Hypromellose 3 mPa.s (E464)	1,5625	Filmdanner	Ph Eur
Hypromellose 6 mPa.s (E464)	1,5625	Filmdanner	Ph Eur
Titandioxide (E171)	1,4155	Farvestof	Ph Eur
Macrogol 400	0,4000	Plastificeringsmiddel	Ph Eur

Polysorbat 80	0,0500	Befugt- ningsmiddel	Ph Eur
Jernoxid rød (E172)	0,0095	Farvestof	HSE

1. Vandfri basis. Batch-mængde justeres for assay/fugtindhold.
2. Eudragit RS 30 D består af en 30 % dispersion af ammoniummethacrylatcopolymer NF (Poly [ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammoniummethyl) methacrylatchlorid] {1:2:0,1} NF) i rensset vand Ph Eur, konserveret med 0,25 % (E,E)-Hexa-2,4-dienosyre (sorbinsyre) Ph Eur/NF
3. Omfatter ~4 % restfugtighed, dvs. 5 mg per per tabletkerne.
4. Faktisk mængde overtræk er ca. 5 mg. Overtræk påføres kernetabletterne til opnåelse af en 3-4 % vægtforøvelse og ensartet udseende.
5. Fjernet under bearbejdning.

### Naloxontabletter

- Naloxontabletter med depotafgivelse er tabletter med styret afgivelse, hvortil
- 5 der anvendes en matrix af stearylalkohol og ethylcellulose som retarder. Tabletterne indeholder 10 mg naloxonhydrochlorid pr. tablet. En fuldstændig angivelse af komponenterne i og den kvantitative sammensætning af naloxontabletter med forlænget afgivelse angives nedenfor.

#### 10 Naloxontabletter med forlænget afgivelse

Bestanddel		Mængde (mg/tablet)		Funktion	Henvi- sing til standard
	Nal 5mg	Nal 10 mg	Nal 15 mg		
Naloxonhydrochlorid- dihydrat	5,45	10,90	16,35	Aktivt	Ph. Eur.*
<i>svarende til</i>					
<i>Naloxonhydrochlorid vandfri</i>	5,00	10,00	15,00		
<i>Naloxonbase</i>	4,50	9,00	13,50		



Povidon K30	5,00	5,00	5,00	Bindemiddel	Ph. Eur.*
Retardersuspension (Surelease E-7-7050) (tør masse) omfattende	10,00	10,00	10,00		
1. Ethylcellulose	6,93	6,93	6,93	Retarder- komponenter i den afgivel- seskontrolle- rende matrix	Ph.Eur.*
2. Dibutylsebacat	1,60	1,60	1,60		U.S.N.F.*
3. Oleinsyre	0,77	0,77	0,77		U.S.N.F.*
4. Kolloid vandfri silica	0,70	0,70	0,70		Ph.Eur.*
Stearylalkohol	25,00	25,00	25,00	Retarder	Ph. Eur.*
Lactosemonohydrat	74,25	69,25	64,25	Fortynd- ingsmiddel	Ph. Eur.*
Renset talkum	2,50	2,50	2,50	Glitemiddel	Ph. Eur.*
Magnesiumstearat	1,25	1,25	1,25	Smøremiddel	Ph. Eur.*
TOTAL TABLETVÆGT	123,0	123,0	123,0		* gældende udgave

#### *Undersøgelsens udformning*

5 Den kliniske undersøgelse udførtes i Tyskland som et multi-center, prospektivt, styret, randomiseret, dobbelt-blind (med placebo-dummy), parallelt forsøg i fire grupper med oral, styret afgivelse (CR) af oxycodon, oral, styret afgivelse (CR) af naloxon og tilsvarende naloxonplacebo.

10 Den totale varighed af undersøgelsen var på op til 10 uger, indbefattende en screeningsperiode, en titreringsperiode på mindst to uger (højst 3 uger) (eller en 1-uges indkøringsperiode), en 4-ugers behandlingsperiode (oxycodon og naloxon/naloxon-placebo) og en opfølgingsfase på to uger.

15 Patienter med stabil smertestyring, som opfyldte samtlige inkluderings/ekskluderingskriterier blev randomiseret til dobbelt-blind behandling i en af tre naloxonbehandlingsgrupper eller en naloxonplacebobehandlingsgruppe.

Undersøgelsen havde tre kernefaser: En præ-randomiseringsfase, en 4-ugers dobbelt-blind behandlingsperiode (vedligeholdelsesfase) og en opfølgingsfase. Præ-randomiseringsfasen bestod af screening og titrering/indkøring. Efter screening gik patienterne enten over til en titrerings- eller indkøringsperiode. Patienter med utilstrækkelig smerteforbehandling indgik i en titreringsperiode på mindst to uger og blev titreret individuelt og stabiliseret ved en oxycodondosis på 40 mg, 60 mg eller 80 mg dagligt. Patienter på stabil oxycodon forbehandling ved screening (mellem 40-80 mg/dag) og med ledsagende forstoppelse indgik i en 1-uges indkøringsperiode og kunne overgå til vedligeholdelsesfasen uden forudgående titrering. For samtlige patienter kunne dosis af oxycodon justeres under titrering eller indkøring og undersøgerne opretholdt tvungen telefonkontakt hver anden dag for at kunne vurdere smertestyring og foretage ændringer i dosis.

15

Ved afslutningen af titrerings/indkøringsperioden blev patienter, som modtog en stabil vedligeholdelsesdosis på 40 mg, 60 mg eller 80 mg oxycodon dagligt (med højst 5 undsættende medicinindtag pr. uge) og som havde et medicinsk behov for regelmæssigt indtag af afføringsmidler, randomiseret til en af tre naloxonbehandlingsgrupper eller en naloxonplacebobehandlingsgruppe. Hver patient modtog deres vedligeholdelsesdosis af oxycodon plus enten 10 mg, 20 mg, 40 mg eller naloxonplacebo-CR-tabletter dagligt (jf. tabel 2).

20

Efter behandlingsperioden opretholdt patienterne kun deres vedligeholdelsesdosis af oxycodon i en yderligere 2-ugers opfølgingsfase (40 mg, 60 mg eller 80 mg oxycodon dagligt). Patienter førte dagligt dagbog og effektivitetsmæssige og sikkerhedsmæssige vurderinger blev udført undervejs i undersøgelsen.

25

30 Tabel 1: Behandlingsgrupper for vedligeholdelsesfase baseret på naloxondosis pr.dag

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
<b>Naloxon daglig dosis (mg)</b>	Placebo 0	5 + 5 10	10 + 10 20	20 + 20 40
<b>Oxycodon daglig dosis (mg)</b>	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80
<b>Oxycodon + Naloxon dosis (mg)</b>	40/pl 60/pl 80/pl	40/10, 60/10, 80/10	40/20, 60/20, 80/20	40/40, 60/40, 80/40
<b>Forhold</b>	40/pl 60/pl 80/pl	4/1, 6/1, 8/1	2/1, 3/1, 4/1	1/1, 1,5/1, 2/1

Bemærk: Der blev opnået identiske dosisforhold for 40/10 mg og 80/20 mg (4/1) og for for 40/20 mg og 80/40 mg (2/1)

202 individer randomiseredes, 196 kom i ITT-populationerne og 166 gennemførte undersøgelsen. Undersøgelsens udformning vises skematisk på fig. 5.

5

Blindede naloxon-CR-tabletter (5 mg og 10 mg) leveredes i flasker. Doseringsplanen var konstant i hele den dobbelt-blind behandlingsperiode og der blev ikke tilladt nogen justeringer af dosis. Patienterne modtog 5, 10 eller 20 mg oral naloxon hver morgen og aften.

10

Oxycodon-CR-tabletter (10 mg og 20 mg) med åben etiket blev leveret i PP-blisterpakninger. Der kunne udføres doseringsjusteringer under titrerings/indkøringsperioden, og der var CR-oxycodontabletter på 10 mg til rådighed som undsætningsmedicin gennem hele undersøgelsen. Doseringsplanen var konstant for hele den dobbelt-blind behandlingsperiode. Patienter modtog 20, 30 eller 40 mg oral oxycodon hver morgen og aften.

15

Blindede naloxon-placebotabletter var optisk identiske med naloxontabletter på 5 mg og 10 mg. Dosering og indgivelsesmåde var den samme som for naloxon-CR-tabletter.

20

ITT- (Intent-To-Treat) populationen omfattede samtlige randomiserede patienter, der modtog mindst en dosis af studielægemidlet og havde mindst en effektivitetsvurdering efter randomisering. Til nogle analyser videreførtes den sidste observation for de ITT-individer, som stoppede efter Besøg 4 (ITT/LOCF). I andre tilfælde anvendtes der kun de til rådighed værende data (ITT ikke-udeladte)

PP- (Per Protokol) populationen omfattede samtlige de randomiserede patienter, som gennemførte undersøgelsen (herunder opfølgingsfasen) uden større overskridelser af protokollen. Større overskridelser af protokollen defineredes som:

- patienter, der modtog mere end 50 mg oxycodon pr. uge som undersætningsmedicin under vedligeholdelsesfasen eller som ikke fulgte en af de fastlagte oxycodondosisplaner (40 mg, 60 mg eller 80 mg oxycodon dagligt).
- Færre end fire vurderinger morgen og fire vurderinger aften af gennemsnitlig smerteintensitet dokumenteredes i løbet af de seneste syv dage inden hvert besøg.
- Meget store afvigelser fra de planlagte besøg, dvs. at besøgsdatoen lå udenfor det respektive besøgsvindue. Kun afvigelser fra besøgsvinduet for besøg i vedligeholdelsesfasen (besøg 4 og 5) blev anset for at være større overskridelser af protokollen. Afvigelser i de øvrige besøg ansås for at være mindre overskridelser af protokollen. Til at identificere en større overskridelse af protokollen blev besøgsvinduerne for besøg 4 og 5 øget en smule efter blindet gennemgang af data og defineredes som følger:
  - besøg 4 (i løbet af vedligeholdelsesfasen);
  - besøg 3 plus 6 til 12 dage;
  - besøg 5 (ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen)

- besøg 3 plus 25 til 31 dage.

#### 4. Primære effektivitetsvariabler

- 5 Der bestemtes effektivitetsvurderinger på basis af data registreret i sagsrapportformularen og i patientdagbøger.

De primære effektivitetsvariabler af interesse var smerte og tarmfunktion ifølge nedenstående:

10

a) Gennemsnitlig smerte i løbet af de sidste syv dage inden hvert besøg baseret på patientens vurdering to gange dagligt af smerteintensitet under anvendelse af numerisk analogskala (NAS), som går fra 0-100 (0 = ingen smerte og 100 = værst tænkelig smerte). Gennemsnitlig Smerte beregnes for  
15 hvert studiebesøg som den gennemsnitlige værdi af de daglige gennemsnitsværdier for samtlige patienters dagbogsoptegnelser fra de seneste syv dage.

20

b) Gennemsnitlig tarmfunktion: patientens vurdering ved hvert studiebesøg af tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage inden hvert besøg. Gennemsnitlig tarmfunktion beregnes fra gennemsnittet af tre 0-100 NAS scorer: afføringslethed (0 = let/intet besvær, 100 = alvorligt besvær), følelse af ufuldstændig tarmtømning (0 = overhovedet ikke, 100 = meget stærk) samt vurdering af forstoppelse (0 = overhovedet ikke, 100 = meget stærk).

25

Sekundære effektivitetsvariabler af interesse omfattede blandt andre:

c) overordnet vurdering af effektivitet, tålbarehed og præference. Evaluering af overordnet vurdering af effektivitet målt under anvendelse af en 0-7 numerisk analogskala (1 = meget god, 2 = god, 3 = temmelig god, 4 = moderat, 5  
30 = lidt dårlig, 6 = dårlig, 7 = meget dårlig). Tålbareheden målt under anvendelse af samme numeriske analogskala gående fra 0 til 7. Præference mål-

tes ved at vurdere præferencen for vedligeholdelse (oxycodon/naloxon-kombination) eller titrering/indkøring (kun oxycodon) med hensyn til effektivitet/tålbarehed af studiemedicinen under anvendelse af en 0 til 3 NAS (1 = titrering/indkøring, 2 = vedligeholdelse, 3 = ingen præference).

5

Til den globale vurdering af effektivitet, tålbarehed og præference blev der tilvejebragt summariske statistikker for gruppernes dosisforhold mellem oxycodon og naloxon, absolut dosis af naloxon og absolut dosis af oxycodon givet samme oxycodon/naloxon-forhold for ITT-populationen.

10

d) Indtag af afføringsmidler/gennemsnitlig dosis afføringsmiddel, som beregnes ud fra optegnelserne i de respektive sagsrapporteringsformularer (CRF). En analyse af den gennemsnitlige dosis afføringsmiddel i løbet af de seneste syv dage udførtes for patienter, som kun tog et afføringsmiddel under hele undersøgelsen. Optegnelser fra medicinregistrerings-CRF siden anvendtes til samtlige beregninger (afføringsmidler identificeredes med WHO ATC Code A06A). Til indtag af afføringsmiddel blev antallet af dage med afføring i løbet af de seneste syv dage og procentandelen af dage med afføring i løbet af de seneste syv dage beregnet for hvert studiebesøg. Desuden blev procentandelen af dage med afføring under hele vedligeholdelsesfasen og under opfølgingsfasen beregnet.

15

20

e) Individuelle abstinenssymptomer (SOWS), som registreredes dagligt af patienten i dagbogen i løbet af de første syv dage af vedligeholdelsesfasen omfattede: Jeg er ængstelig, jeg skal gabe, jeg sveder, mine øjne løber i vand, min næse løber, jeg har gåsehud, jeg ryster, jeg har det varmt, jeg fryser, jeg har ondt i knogler og muskler, jeg er rastløs, jeg har kvalme, jeg skal kaste op, jeg har muskelsammentrækninger; Jeg har mavekrampe; Jeg kan ikke sidde stille. Alle symptomerne kan rangeres som "0 = overhovedet ikke", "1 = en smule", "2 = medium", "3 = stærkt" eller "4 = ekstremt".

25

30

- SOWS registreredes i løbet af de første syv dage af vedligeholdelsesfasen i patientdagbogen. Til brug i den yderligere post-hoc analyse blev den totale score (= sumscoren) for SOWS-elementerne beregnet for hver patient og dag. Desuden blev der for hver patient beregnet den minimale, den gennem-
- 5 snitlige og den maksimale score for de syv daglige dosisscorer. Disse parametre blev opsummeret via simple karakteristika for hvert oxycodon/naloxon-forhold og absolut naloxondosis.
- Vurdering af sikkerhed bestemtes på basis af data, som registreredes i sags-
- 10 rapportformularen og patientdagbøger.
- Vurdering af sikkerhed bestod blandt andet af overvågning og registrering af alle uønskede hændelser (AEer).
- 15 f) En uønsket hændelse er en enhver ubehagelig medicinsk hændelse hos en patient eller klinisk studieindivid, hvortil der indgives et farmaceutisk produkt, herunder placebo, og som ikke nødvendigvis havde en årsagssammenhæng med behandlingen. Derfor kunne en uønsket hændelse være
- 20 - et ugunstigt og utilsigtet tegn (herunder anormalt laboratorieresultat), symptom, eller sygdom, der midlertidigt opstod i forbindelse med anvendelse af et medicinsk produkt, uanset om det anses for at relatere sig til det medicinske produkt eller ej;
- enhver ny sygdom eller forværring af en eksisterende sygdom;
- 25 - enhver forværring i målinger af laboratorieværdi eller anden klinisk test, som ikke var foreskrevet af protokollen, og som resulterede i symptomer, en ændring i behandling eller ophør af brug af studiemedikament.
- 30 Vurdering af årsagssammenhæng ved mistanke om uønskede hændelser som svar på et lægemiddelprodukt blev baseret på følgende overvejelser:

- Forbundne forbindelser (tid eller sted); farmakologiske forklaringer; tidligere viden om medikamentet; forekomst af karakteristiske, kliniske eller patologiske fænomener, udelukkelse af andre årsager og/eller fravær af alternative forklaringer. Årsagssammenhængen med studiemedikamentet blev vurderet
- 5 under anvendelse af en vurdering, som gik fra 0 til 4 (0 = ikke relateret: temporært forhold til indgivelse af medikament mangler eller er usandsynligt; 1 = usandsynlig: temporært forhold til indgivelse af medikament gør en årsagssammenhæng usandsynlig, og andre medikamenter, kemiske stoffer eller underliggende sygdom tilvejebringer sandsynlige forklaringer; 2 = mulig: rimeligt tidsforløb i forhold til indgivelse af medikamentet, men hændelseen
- 10 kunne også forklares ved sammentræffende sygdom eller andre medikamenter eller kemiske stoffer; information om medicinafvænning er ikke til stede eller er uklar; 3 = sandsynlig: rimeligt tidsforløb i forhold til indgivelse af lægemidlet, men kan sandsynligvis ikke tilskrives sammentræffende sygdom
- 15 eller andre lægemidler eller kemiske stoffer, og som følger det klinisk rimelige respons på afvænning (dechallenge), rechallenge-information ikke påkrævet; 4 = definitiv: sandsynligt tidsforhold i forhold til indgivelse af lægemiddel; hændelse kan ikke forklares ved sammentræffende sygdom eller andre lægemidler eller kemiske stoffer; svaret på afvænning fra medikamentet (de-
- 20 challenge) skulle være klinisk sandsynlig; hændelseen må være definitiv farmakologisk eller fænomenologisk under anvendelse af en tilfredsstillende rechallenge-procedure om nødvendigt). Samtlige uønskede hændelser i løbet af studieforløbet indsamledes på CRF for uønskede hændelser. Fremkaldte uønskede hændelser (kvalme, opkastninger, mavesmerte, forkramp-
- 25 ninger, diarré, bedøvelse, svimmelhed, hovedpine, sveden, rastløshed, hudreaktioner (pruritus, urticara og andet)) og frivilligt afgivne uønskede hændelser dokumenteredes (smerte og forstoppelse klassificeredes ikke som uønskede hændelser til undersøgelsens formål).
- 30 Samtlige analyser, undtaget analysen af fremkaldte, opioid-typiske og naloxon-typiske, uønskede hændelser, udførtes for sikkerhedspopulationens ved-



kommende. Analysen af de fremkaldte opioid-typiske og naloxon-typiske uønskede hændelser udførtes på ITT-populationen, som de tidligere blev overvejet for effektivitetsanalysen. Uønskede hændelser opsummeredes efter absolut antal og procentandel af patienter, der

5

- oplevede uønskede hændelser,
- oplevede en uønsket hændelse i hver defineret systemorganklasse,
- erfarede hver individuel uønsket hændelse.

10 Sumscoren for alvoren af fremkaldt opioid-typiske eller fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser beregnedes for hvert studiebesøg som den sum af scorer, der tildeles hver af ovenstående uønskede hændelser, der observeredes (GB: absolved) i løbet af de seneste 7 dage. Der tildeltes en score på 0, hvis den respektive bivirkning ikke observeredes i løbet af de seneste syv dage, en score på 1, hvis den uønskede hændelse var mild, en score på 2, hvis den uønskede hændelse var moderat, og en score på 3, hvis den uønskede hændelse var alvorlig. Hvis der for en bivirkning registreredes mere end en uønsket hændelse med forskellige grader af alvor i løbet af de seneste syv dage, anvendtes den sværeste grad af alvor.

20

Summarisk statistisk for sumscoren over alvoren af fremkaldte opioid-typiske og fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser i løbet af de seneste syv dag tilvejebragtes for hvert studiebesøg for grupperingerne dosisforhold mellem oxycodon og naloxon, absolut dosis af naloxon samt absolut dosis af naloxon givet samme oxycodon/naloxon-forhold. Desuden udførtes der Wilcoxon-forsøg (modificeret til at håndtere Behrens-Fischer-problemet) af absolut dosis naloxon vs. placebo på ITT-populationen for værdier ved Besøg 4 (efter én uges naloxonbehandling) og for værdier ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen (efter fire ugers naloxonbehandling).

30

Der tilvejebragtes yderligere summariske statistikker for sumscoren af alvor-  
ren af fremkaldte opioid-typiske og fremkaldte naloxon-typiske uønskede  
hændelser under hele vedligeholdelsesfasen for grupperingerne dosisforhold  
mellem oxycodon og naloxon, absolut dosis naloxon samt absolut dosis na-  
5 loxon givet samme oxycodon/naloxonforhold, og for sumscoren af alvorren af  
fremkaldte opioid-typiske og fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændel-  
ser i løbet af opfølgingsfasen efter absolut dosis af oxycodon. Analysen ud-  
førtes under anvendelse af ITT-populationen.

10 Som nævnt ovenfor blev uønskede hændelser identificeret ved at følge Me-  
dical Dictionary for Regulatory Affairs (MeDRA). Fremkaldte opioid-typiske  
uønskede hændelser ansås for at være kvalme, opkastninger, bedøvelse,  
hudreaktioner, som identificeret i nævnte MeDRA (som fører til en maksimal  
sumscore på 12). Fremkaldte naloxon-typiske, uønskede hændelser ansås  
15 for at være mavesmerter, forkrampninger og diarré under anvendelse af de  
definitioner, som fastlægges i MeDRA (som fører til en maksimal sumscore  
på 9).

## 5. Resultater vedrørende analgesisk effektivitet

20

Resultaterne for gennemsnitlig smerte ved afslutning af vedligeholdelse op-  
summeres nedenfor:

25 Tabel 2: Gennemsnitlig smerte ved afslutning af titreringsbesøg (V3) og afslutning af vedli-  
geholdelsesbesøg (V5) efter absolut dosis af naloxon – ITT- (med ikke-manglende data) og  
PP-analysepopulationer.

Population	Statistik	Naloxon Placebo	Naloxon 10 mg	Naloxon 20 mg	Naloxon 40 mg
ITT ikke- man- glende	A	46	42	43	41
	Middel (SD) V3	36,9 (15,9)	35,9 (16,3)	39,8 (18,4)	38,1 (15,8)
	Middel (SD) V5	37,8 (18,2)	37,2 (17,3)	37,5 (20,5)	38,7 (17,0)
	95 % Konfidens- interval for forskel vs. Placebo*		(-5,04, 4,58)	(-2,36, 7,22)	(-4,76, 4,93)
PP	A	29	26	22	22
	Middel (SD) V3	34,0 (16,0)	38,0 (17,7)	40,1 (20,0)	39,0 (16,1)
	Middel (SD) V5	32,6 (16,6)	38,8 (18,4)	36,1 (19,5)	38,7 (16,6)
	95 % Konfidens- interval for forskel vs. Placebo*		(-9,10, 2,94)	(-5,01, 7,64)	(-8,41, 4,22)

\* 95 % Konfidensinterval for forskel vs. placebo ved Besøg 5 (afslutning af vedligeholdelse) baseres på en ANCOVA-model med behandling og smerteintensitet i udgangspunktet som faktorer i modellen.

- 5 Forskellene var små og konfidensintervallerne var relativt snævre i forhold til 0-100 smerteskalaen og pegede ikke hen imod en forskel i analgesisk virkning mellem aktivt naloxon og naloxonplacebo.

Således gjaldt det for ITT-populationen, at de gennemsnitlige smertescorer (±SD) rangerede fra 38,3 (± 18,49) til 38,8 (±16,59) sammenlignet med 36,9 (±15,74) for placebo i løbet af de seneste 7 dage inden besøg 4 og 37,2 (±17,24) til 38,7 (±17,05) sammenlignet med 37,8 (±18,22) for placebo i løbet af de seneste syv dage ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen. Analgesisk virkning ændrede sig ikke ved V4 og V5 med oxycodondosis eller oxycodon/naloxon-forhold i en kvadratresponsoverflademodel, hvor der anvendes oxycodondosis og forholdet som faktorer og gennemsnitssmerte ved basislinjen som covariant.

15

En kvadratisk responsoverflademodel med naloxon- og oxycodondosis som faktorer og smerte ved basislinjen som covariant viser, at den eneste faktor,

20

som påvirker den gennemsnitlige smerte ved afslutning af vedligeholdelse, er målingen af smerten ved basislinjen. Der var intet bevis for ændringer i gennemsnitlig smerte med varierende mængder naloxon. Imidlertid var undersøgelsen ikke udformet eller udstyret som en formel demonstration af ikke-mindreværd af oxycodon/naloxon vs. oxycodon/naloxonplacebo.

#### 6. Resultater af effektivitet af tarmfunktion

Den gennemsnitlige tarmfunktion beregnedes for hvert studiebesøg ud fra gennemsnittet af de tre NAS værdier: lethed/sværhed ved afføring, følelse af ufuldstændig udtømming af tarm samt vurdering af forstoppelse. Der tilvejebragtes summariske statistikker for gennemsnitlig tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage for hvert studiebesøg for grupperingerne dosisforhold mellem oxycodon og naloxon, absolut dosis af naloxon samt absolut dosis af naloxon givet samme oxycodon/naloxon-forhold.

For at teste for forskellen mellem absolut dosis af naloxon vs. placebo udføres der t-tests for de værdier, som blev opnået under afslutningen af vedligeholdelsesfasen (efter fire ugers naloxonbehandling). Desuden tilvejebragtes der tosidede 95 % CI'er (CI, Konfidensinterval) for forskellen i gennemsnit mellem behandlingsgrupperne. Der udførtes også en responsoverfladeanalyse for afslutningen af vedligeholdelsesfasen (efter fire ugers naloxonbehandling). Disse analyser udførtes for ITT-populationerne og PP-populationerne. Udelukkende for ITT-populationen udførtes der i tillæg t-tests for forskel for at undersøge den gennemsnitlige tarmfunktion ved Besøg 4 (efter 1 uges naloxonbehandling).

Desuden tilvejebragtes der summariske statistikker for gennemsnitlig tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage for afslutningen af opfølgingsfasen for grupperingen absolut dosis af oxycodon hos ITT-populationen.

For at vurdere virkningerne af titrerings/indkøringsperioden udførtes der en parret t-test for forskel med hensyn til den gennemsnitlige tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage inden afslutningen af titrerings/indkøringen sammenlignet med den gennemsnitlige tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage inden besøget ved basislinjen. Denne analyse udførtes i titreringsfasepopulationen. Desuden tilvejebragtes der to-sidede 95 % CI'er for forskellen i gennemsnit mellem behandlingsperioderne.

Der tilvejebragtes tal for ITT- og PP-populationen. De værdier, som opnåedes for gennemsnitlig tarmfunktion i løbet af de seneste syv dage før afslutningen af vedligeholdelsesfasen (gennemsnit  $\pm$  95 % CI), blev plottet mod oxycodon/naloxon-dosisforholdet og den absolutte dosis naloxon. Desuden tilvejebragtes der overfladeplots for de resultater, som opnåedes ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen.

For at undersøge om tarmfunktionen afhænger af forholdet mellem oxycodon og naloxon eller den absolutte dosis af naloxon tilvejebragtes der yderligere analyse og tal for ITT-populationen. Der udførtes en responsoverfladeanalyse for den totalt indtagne oxycodondosis i løbet af den sidste uge af vedligeholdelsesfasen vs. naloxon-dosen. De afledte parameterestimater blev taget for at vise et overfladeplot af hele dosisområdet. Desuden udførtes der en konturplotning af tarmfunktionen med en granulering på 10.

Værdierne for gennemsnitlig tarmfunktion ved hvert studiebesøg som angivet efter dosisforhold, absolut dosis af naloxon samt absolut dosis naloxon givet samme oxycodon/naloxon-dosisforhold hos ITT-populationen angives i fig. 6 til 8. Testen for at finde forskellen mellem hver dosis naloxon vs. placebo angives i fig. 9.

Overfladeplottet af hele dosisområdet, der undersøgte på basis af RSREG-estimer af modelparametrene, vises på fig. 10. Konturplotningen for tarmfunktionen med en granulering på 10 vises i fig. 11.

- 5 Inden for ITT-populationen kunne der ses en tendens i retning mod forbedret tarmfunktion med forøget dosis naloxon. I løbet af de sidste syv dage ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen, var den gennemsnitlige tarmfunktion ( $\pm$  SD) lavest i dosisforholdene 1/1, 1,5/1 og 2/1 ( $21,9 \pm 22,25$ ,  $21,8 \pm 21,35$  og  $26,7 \pm 23,98$  for dosisforholdene 1/1, 1,5/1 henholdsvis 2/1). Desuden blev
- 10 den gennemsnitlige tarmfunktion forværret, efterhånden som mængden af naloxon blev reduceret til en maksimal værdi på  $47,8 (\pm 23,20)$  for et dosisforhold på 6/1. I løbet af de sidste syv dage inden Besøg 4 lå den gennemsnitlige tarmfunktion på mellem  $20,7 (\pm 19,24)$  ved et forhold på 1/1 til  $45,7 (\pm 26,86)$  ved et forhold på 8/1 (jævnfør fig. 6). Værdier for gennemsnitlig
- 15 tarmfunktion i dosisforholdene for oxycodon/naloxon-placebo var højere end for 1/1, 1,5/1 og 2/1 dosisforholdene ved begge besøg.

- Analyse efter absolut dosis af naloxon viste værdier på  $45,4 (\pm 22,28)$ ,  $40,3 (\pm 23,09)$ ,  $31,3 (\pm 25,82)$  samt  $26,1 (\pm 25,08)$  for placebo, 10 mg, 20 mg hen-
- 20 holdtvis 40 mg ved afslutningen af vedligeholdelse ( $p < 0,05$  for 20 mg og 40 mg naloxon vs. placebo, t-test for forskel) og  $43,3 (\pm 26,41)$ ,  $42,1 (\pm 25,53)$ ,  $34,2 (\pm 30,04)$  og  $27,9 (\pm 22,68)$  ved Besøg 4 ( $p = 0,004$  for 40 mg naloxon vs. placebo, t-test for forskel) (jævnfør fig. 7 og 9).

- 25 Analyse efter absolut dosis af naloxon givet samme oxycodon/naloxon-dosisforhold viste, at inden for begge grupper af dosisforhold (4/1 og 2/1) havde patienter, som indtog den høje oxycodondosis højere gennemsnitlige værdier for tarmfunktion ved Besøg 4 og 5 (jævnfør fig. 8).

- 30 Fra afslutningen af vedligeholdelsesfasen til afslutningen af opfølgingsfasen blev den gennemsnitlige tarmfunktion forværret. (området for gennemsnitlig

tarmfunktion var mellem 21,8 ( $\pm 21,35$ ) og 48,2 ( $\pm 21,71$ ) for grupperne af dosisforhold ved afslutning af vedligeholdelse og 33,2 ( $\pm 20,76$ ) til 52,1 ( $\pm 26,79$ ) for grupperne af dosisforhold ved afslutningen af opfølgningen. Ændringen var størst i gruppen med 40 mg naloxon; den gennemsnitlige tarmfunktion var 26,1 ( $\pm 25,08$ ) ved afslutningen af vedligeholdelse og 42,4 ( $\pm 23,19$ ) ved afslutningen af opfølgningen.

Analyse under anvendelse af PP-populationen afspejlede generelt de tendenser, der kunne observeres hos ITT-populationen med hensyn til gennemsnitlig tarmfunktion. I løbet af de sidste syv dage ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen, var den gennemsnitlige ( $\pm$ SD) tarmfunktion lavest i forbindelse med 1/1 dosisforholdet (10,7 $\pm$ 15,35) og forværredes til et maksimum på 57,3 ( $\pm 17,38$ ) for et dosisforhold på 6/1. De gennemsnitlige værdier for tarmfunktion var højere end forholdene 1/1, 1,5/1 og 2/1 for samtlige oxycodon/placebo-dosisforhold. Lignende værdier kunne iagttages for de sidste syv dage inden Besøg 4 bortset fra dosisforholdet 3/1. Ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen var den gennemsnitlige tarmfunktion 42,3 ( $\pm 24,03$ ), 39,4 ( $\pm 23,44$ ), 29,8 ( $\pm 29,29$ ) og 29,6 ( $\pm 28,34$ ) for placebo, 10mg, 20mg og 40mg naloxon. Det lille antal patienter i hver behandlingsgruppe i PP-populationen betød, at der ikke opnåedes statistisk signifikante p-værdier i PP-analysen for t-tests for forskelle i gennemsnitlig tarmfunktion.

Resultaterne for gennemsnitlig tarmfunktion ved afslutning af vedligeholdelse opsummeres som følger.

25

Tabel 3: Gennemsnitlige scorer for tarmfunktion ved afslutning af titreringsbesøg (V3) og afslutning af vedligeholdelsesbesøg (V5) ved absolut dosis naloxon – ITT (ikke-manglende) og ITT/LOCF analysepopulationer.

Population	Statistisk	Naloxon Placebo	Naloxon 10 mg	Naloxon 20 mg	Naloxon 40 mg
ITT ikke- manglende	A	45	41	42	40
	Middel (SD) V3	48,2 (23,5)	53,5 (22,2)	51,3 (21,6)	48,2 (20,6)
	Middel (SD) V5	45,4 (22,3)	40,3 (23,1)	31,3 (25,8)	26,1 (25,1)
	P-værdi*		0,1658	0,0025	0,0002
ITT/LOCF	A	48	47	47	42
	Middel (SD) V3	47,7 (24,0)	53,6 (22,8)	49,9 (23,1)	47,7 (20,5)
	Middel (SD) V5	44,8 (22,9)	40,1 (24,7)	33,2 (28,4)	26,5 (25,7)
	P-Værdi*		0,1795	0,0140	0,0005

\*Sammenligning versus Naloxon Placebo under anvendelse af ANCOVA model med Naloxondosis og tarmfunktion i udgangspunktet som funktionsfaktorer i modellen.

- 5 Som allerede nævnt ovenfor gælder det for ITT-populationen, at der observeredes forbedret gennemsnitlig tarmfunktion med øget dosis naloxon, med gennemsnitlige værdier ( $\pm$ SD) på 45,4 ( $\pm$ 22,3), 40,3 ( $\pm$ 23,1), 31,3 ( $\pm$ 25,8) og 26,1 ( $\pm$ 25,2) for placebo, 10mg, 20mg henholdsvis 40 mg ved afslutningen ( $p < 0,05$  for 20 mg og 40 mg naloxon vs. placebo). 95 %-
- 10 konfidensintervallerne for forskellene i gennemsnitlig tarmfunktion i forhold til naloxon-placebo var (-2,83, 16,69) ved 10 mg naloxon, (5,46, 24,82) ved 20 mg naloxon og (9,54, 29,11) ved 40 mg naloxon. Resultaterne viser en tiltagende forbedring i tarmfunktion med tiltagende dosis naloxon, hvor forskellen mellem dosis på 20 mg og 40 mg vs. naloxon-placebo var statistisk signifi-
- 15 kant ved afslutningen af vedligeholdelse.

Kvadratoverfladeresponsanalyse bekræfter forbedret tarmfunktion med tiltagende dosis naloxon, hvor den lineære effekt af naloxondosis er statistisk signifikant. Tabel 5 viser de estimerede forbedringer i gennemsnitlige scorerer

20 for tarmfunktion vs. naloxon-placebo for de forskellige undersøgte oxycodon/naloxon-forhold; estimaterne svarer til begge de i studiedesignen faktisk



repræsenterede oxycodon/naloxon-kombinationer, og visse kombinationer, som kvadratisk overfladeinterpolering var hensigtsmæssig for.

- Estimaterne angiver, at forbedringen i gennemsnitlig tarmfunktion er generelt konstant inden for hvert forhold, og uafhængig for de varierende doser af oxycodon og naloxon. Den eneste mulige undtagelse er 80/40 mg kombinationen, hvor der er noget, der kunne tyde på en lavere forudset virkning end for 60/30 mg og 40/20 mg kombinationerne; denne observation skal imidlertid fortolkes under hensyntagen til en standard fejlmargen.

10

Tabel 4: Responsoverfladeanalyse af effektiviteten af tarmfunktion ved oxycodondosis og oxycodon/naloxonforhold (estimeret forbedring (SE) vs. naloxonplacebo)

Forhold: Oxy- codon/naloxon ↓	Oxy- codondosis →	40 mg oxy- codon/dag	60 mg oxy- codon/dag	80 mg oxy- codon/dag
4:1		10,2 (3,7)	11,8 (4,3)	11,0 (5,6)
3:1		13,1 (4,5)	14,5 (4,8)	12,5 (6,3)
2:1		18,0 (5,7)	18,2 (4,9)	12,4 (7,7)

- Ud over at estimere behandlingseffekten for individuelle oxycodon/naloxon-kombinationer opnåedes der overordnede behandlingsestimater for specifikke forhold. Estimaterne beregnedes ved at kombinere resultaterne for de forskellige oxycodon/naloxon-kombinationer f.eks. blev estimeret for 2:1-forholdet dannet ved at midle de forudsagte resultater af 40/20 mg, 60/30 mg og 80/40 mg oxycodon/naloxon-kombinationerne i forhold til naloxon-placebo. De estimerede gennemsnitlige forskelle (SE) i gennemsnitlig tarmfunktion for forskellige oxycodon/naloxon-forhold vs. naloxon-placebogrupeer vises nedenfor.

- 25 Tabel 5: Responsoverfladeanalyse af effektiviteten af tarmfunktion ved oxycodon/naloxon-forhold (estimeret forbedring (ES) vs. naloxon-placebo).

Oxycodon/Naloxon- forhold	Generel forbedring (SE) vs Placebo
6:1	8,0 (3,3)

4:1	11,1 (4,1)
3:1	13,4 (4,6)
2:1	16,2 (4,5)
1,5:1	16,5 (5,1)

Estimaterne angiver, at forbedringen i tarmfunktion øges, efterhånden som oxycodon/naloxon-forholdet falder, hvor den estimerede forbedring ved 2:1 er ca. 50 % højere end ved 4:1 ( $p < 0,05$ ) og med minimal forbedring fra forholdet 2:1 til forholdet 1,5:1.

Det påvistest således, at forholdene 2/1 og 1,5/1 udviste betydelige forskelle sammenlignet med den tilsvarende dosis oxycodon plus naloxon-placebo ved V4 og V5. Kombinationen af oxycodon/naloxon tilvejebragte forbedringer i, afføringsnemhed, følelsen af ufuldstændig tarmudtømmning og vurdering af forstoppelse. De største forbedringer sås ved dosisforhold på 1/1, 1,5/1 og 2/1.

#### 7. Resultater af generel vurdering af effektivitet, tålbarehed og præference

Resultaterne for den globale vurdering af effektivitet, tålbarehed og præference vises på fig. 12 til 15. Dosisforholdet 1/1 rangeredes som god eller meget god af flere patienter og undersøgere end noget andet dosisforhold. I alt 73,3 % af undersøgerne og 66,6 % af patienterne rangerede effektiviteten af 1/1-dosisforholdet som god eller meget god. 2/1-dosisforholdet rangeredes som god eller meget god af 50,4 % af undersøgerne og 59,4 % af patienterne.

En tilsvarende tendens kan iagttages for tålbareheden af medicinen hos 86,7 % af undersøgerne og 80 % af patienterne, der rangerede tålbareheden af 1/1-dosen som god eller meget god. Høje rangeringer kunne også iagttages

for dosisforholdsgruppen med 80 mg placebo (81,3 % for undersøgere og 68,8 % for patienter), 8/1-dosisforhold (77,3 for både undersøgere og patienter) og 2/1-dosisforhold (68,7 % for undersøgere og 68,8 % for patienter).

- 5 Som overordnet præference blev vedligeholdelsesfasen fortrukket af størstedelen af undersøgerne og patienterne med hensyn til 1/1-dosen. Dette understøttedes af de resultater, der opnåedes i de behandlingsgrupper, som fik naloxon i doser på 20 mg og 50 mg. Til naloxon-placebo var præferencefordelingen mellem titrering, vedligeholdelse og ingen præference generelt den samme med hensyn til effektivitet og tålbarehed.

#### 8. Resultater af opioid-abstinens-skala for individer

- 15 Individer blev bedt om at rapportere forekomsten af opioid-abstinenser i deres dagbøger i løbet af den første uge med naloxonbehandling. De vurderedes ved at rangere ovenstående 16 symptomer på en skala fra 0 (overhovedet ikke) til 4 (i ekstrem grad). En total SOWS-score, der rangerede fra 0 til 64, beregnedes ved en opsummering af scorene på tværs af de 16 symptomer.

20

De gennemsnitlige sumscorer for SOWS angives i nedenstående Tabel 6.

Tabel 6: Gennemsnitlig sumscore for SOWS

Middelscore	40 mg Placebo A=17	60 mg Placebo A=17	80 mg Placebo A=16	40 / 20 mg OXN A=16	80 / 40 mg OXN A=16
Middel	6,9	9,1	6,0	8,6	12,5
Median	7,3	5,3	5,5	6,6	9,2
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maksimum	16,9	28,9	16,7	34,5	49,5

Der kan iagttages en general tendens til, at der med højere indgivne doser naloxon sker der en let stigning i de forudsagte værdier af maksimale, totale SOWS ved en lav dosis af oxycodon og en moderat stigning ved højere doser af Oxycodon. Det er bemærkelsesværdigt, at 2:1-forholdet ikke tyder på yderligere sikkerhedsovervejelser.

9. Indtag af afføringsmidler/resultater af gennemsnitlig dosis afføringsmiddel

10

Det gennemsnitlige antal dage med indtag af afføringsmiddel i løbet af de sidste syv dage inden afslutning af vedligeholdelse faldt med tiltagende absolut dosis naloxon ( $3,9 \pm 3,38$ ,  $2,6 \pm 3,34$ ,  $2,0 \pm 3,14$ ,  $1,6 \pm 2,93$  for placebo, 10 mg, 20 mg henholdsvis 40 mg naloxon). Procentandelen af dage (gennemsnitlig  $\pm$  SD) med afføring i løbet af hele vedligeholdelsesfasen viste et klart fald for placebo med tiltagende dosis naloxon. Værdierne var  $46,4 \pm 42,78$ ,  $36,5 \pm 33,50$ ,  $31,3 \pm 41,38$  og  $27,8 \pm 41,25$  for placebo, 10 mg, 20 mg og 40 mg naloxon. Det gennemsnitlige antal dage med indtag af afføringsmidler i løbet af de sidste syv dage inden afslutning af vedligeholdelse var lavest ved 3/1-forholdet og 1,5/1-forholdet. Analyse efter absolut dosis af naloxon givet samme dosisforhold mellem oxycodon/naloxon viste ingen forskel mellem den absolutte dosis naloxon inden for nogen af dosisforholdsgrup-

15  
20

perne (4/1 og 2/1). Detaljerne vil kunne udledes af fig. 16 og 17 og af nedenstående tabel 7.

Tabel 7: Indtag af afføringsmiddel (dage) efter dosisforhold mellem oxycodon/naloxon (ITT-population)

5

Besøg Middel (S.D.)	40 mg Placebo A=17	60 mg Placebo A=17	80 mg Placebo A=16	40/20 mg OXN A=16	80/40 mg OXN A=16
Besøg 3 - Randomisering	4,5 (3,12)	4,8 (2,54)	4,6 (2,79)	4,8 (2,88)	5,5 (2,50)
Besøg 4 - Vedligeholdelse 1w	1,8 (2,76)	2,3 (2,46)	2,3 (2,79)	2,1 (2,71)	1,6 (26,19)
Besøg 5 - Slut vedligeholdelse	3,9 (3,30)	3,8 (3,55)	4,1 (3,52)	1,9 (3,20)	2,0 (3,22)
Besøg 6 - Slut follow-up	3,8 (3,63)	4,0 (3,09)	4,5 (3,35)	4,2 (3,38)	3,7 (3,53)

## 10. Resultater – Uønskede hændelser

I fig. 18 til 21 tilvejebringes et overordnet resumé af uønskede hændelser i løbet af vedligeholdelsesfasen efter dosisforhold mellem oxycodon/naloxon og efter absolut dosismængde af naloxon. Antallet af patienter, som oplevede uønskede hændelser i løbet af vedligeholdelsesfasen, kunne sammenlignes efter absolut dosis af naloxon og placebo (område 62,7 % - 70 %), om end antallet af hændelser tiltog med tiltagende naloxon-dosis. Der kunne ikke identificeres noget forhold til dosisforhold. Forekomsten af uønskede hændelser i løbet af opfølgingsfasen kunne også sammenlignes oxycodon-doseringsgrupperne imellem.

For så vidt angår alvoren af fremkaldte opioid-typiske uønskede hændelser var de gennemsnitlige sumscorer generelt lave ved hvert studiebesøg og under vedligeholdelsesfasen for samtlige behandlingsgrupper og dosisforhold. Under vedligeholdelsesfasen var der en klar tendens mod en reduktion i gennemsnitlige sumscorer for samtlige naloxonbehandlingsgrupper og naloxondosisforhold sammenlignet med placebo. Ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen var de gennemsnitlige sumscorer lavere i naloxonbehandlingsgrupperne end i placebogrunderne med en statistisk signifikant forskel ( $p < 0,05$ ) for samtlige naloxonbehandlingsgrupper (se også fig. 49 og 50).

10

For så vidt angår alvoren af fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser var der en tendens i retning mod en stigning i gennemsnitlig sumscore med tiltagende dosis naloxon. Imidlertid blev de gennemsnitlige sumscorer for naloxon-typiske uønskede hændelser forbedret under vedligeholdelsesfasen i allaktive naloxon-behandlingsgrupper og der var ingen statistisk signifikante forskelle i forhold til placebo for nogen aktiv naloxon-behandlingsgruppe ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen (se fig. 51 og 52).

15

Dette kunne indikere, at de opioid-typiske uønskede hændelser, som udløses i steady-state reduceres, medens der ikke ses nogen stigning i de fremkaldte naloxon-typiske uønskede hændelser, hvis der bruges præparater ifølge frembringelsen.

20

#### 11. Resultater – forekomst af diarré

25

Antallet af individer, der oplevede diarré, som begyndte under vedligeholdelsesfasen, var højere i de aktive naloxonbehandlingsgrupper, idet antallet af hændelser steg med højere dosis. Der kunne iagttages en tendens til, at der med tiltagende indgivne doser naloxon forekom en stigning i den absolutte varighed af diarré hos individer, der gennemførte den kliniske undersøgelse.

30

Ikke desto mindre kan der detekteres relativt favorable sikkerhedsdata for 2:1-forholdet mellem oxycodon og naloxon, medens 1,5-1-forholdet synes at resultere i en højere forekomst og længere varighed af diarré.

- 5 Af tabel 8 vil fremgå, at 2:1-forholdet gav resultater, som var sammenlignelige med placebo.

Tabel 8: Sammenligning af dage med diarré ved behandling.

Dage med diarré	Gruppering			
	OXY/Placebo	OXN 40/20	OXN 80/40	OXN total <sup>1</sup>
A	6 (12 %)	5	5	10 (29 %)
Gennemsnit	7,3	2,0	5,6	3,8
Median	5,5	1,0	2,0	2,0
Minimum	1,0	1,0	1,0	1,0
Maksimum	20,0	5,0	22,0	22,0

<sup>1</sup>2:1-forhold

10

Det samme kan iagttages med hensyn til forekomsten af afbrydelser af undersøgelsen som følge af diarré (jævnfør tabel 9):

Tabel 9: Forekomst af afbrydelser som følge af diarré

Total daglig naloxondosis (mg) ↓	Total daglig oxycodondosis (mg) →	40	60	80
0		0/17 (0,0 %)	0/17 (0,0 %)	0/16 (0,0 %)
10		0/17 (0,0 %)	0/12 (0,0 %)	1/22 (4,5 %)
20		1/17 (5,9 %)	3/18 (16,7 %)	0/16 (0,0 %)
40		1/15 (6,7 %)	3/18 (16,7 %)	2/17 (11,8 %)

15

## 12. Konklusioner på undersøgelsen

Om end undersøgelsen hverken var udformet eller udstyret til at give en formel påvisning af ikke-inferioriteten af oxycodon/naloxon vs. oxycodon/naloxon-placebo, blev indgivelse af forlænget oxycodon og naloxon i kombination ikke forbundet deskriptivt med forskelle i intensiteten af smerte –

20

uanset om der blev analyseret efter dosisforhold eller absolut dosis af naloxon.

Undersøgelsen påviste, at tilsætning af naloxon med depotafgivelse til oxycodon med depotafgivelse resulterer i en statistisk signifikant forbedring i den gennemsnitlige tarmfunktion ved de to høje doser af naloxon (20 mg og 40 mg). Forbedringen stiger med faldende forhold mellem oxycodon/naloxon og ser ud til at jævne sig ud ved forholdet 2:1, hvor den overordnede virkning ved forholdet 2:1 er ca. 50 % større end ved 4:1. Dataene tyder på, at forbedringen i tarmfunktion generelt er en funktion af forholdet, dvs. at forbedringen generelt er konstant inden for hvert forhold og uafhængig af de varierende doser af oxycodon og naloxon. Den eneste undtagelse er 80/40-kombinationen, hvor der er noget, der kunne tyde på en lavere forudsagt virkning end for kombinationerne med 60/30 mg og 40/20 mg.

15

De største forbedringer kunne iagttages ved dosisforhold på 1/1, 1,5/1 og 2/1 på absolut dosis 40 mg. Modelestimer for virkning af oral behandling for specifikke forhold viser minimal forbedring i tarmfunktion mellem forholdene 2/1 og 1,5/1, hvilket kunne tyde på, at forbedringen i tarmfunktionen stabiliserer sig ved forholdet 2/1.

20

En overordnet vurdering af effektivitet og tålbarehed antydede en overordnet præference i retning mod dosisforholdet 1/1 for så vidt angår både undersøgere og patienter. 80 mg oxycodon/placebo i dosisforholdene 8/1 og 2/1 havde også høj tålbarehed. Den overordnede vurdering af præference tydede også på, at størstedelen af patienter og undersøgere foretrak vedligeholdelsesfasen for dosisforholdet 1/1, men så også dosisforholdet 2/1 som velegnet.

25

Forekomsten af naloxon- og opioid-typiske uønskede virkninger omsummes ved sumscorer for forekomst og alvor.

30



- De oftest indrapporterede uønskede hændelser var dem, som vides at forekomme i forbindelse med naloxon eller oxycodon, og diarré var den hyppigst indrapporterede hændelse, som tiltog med større doser naloxon. Diarré var den mest almindelige årsagssammenhængende uønskede hændelse og
- 5 uønskede hændelse. Forekomsten af diarré reduceredes væsentligt fra dosisforholdet 1,5/1 til 2/1. Diarré kan anses som et typisk abstinenssymptom hos patienter med opioid-induceret forstoppelse, hvortil der gives en opioid antagonist.
- 10 Det ser kort sagt ud til, at hvis der tages højde for samtlige behandlingsaspekter, dvs. reduktion af smerteintensitet, forbedring af BFI, forekomst af uønsket virkning, undgåelse af diarré samt tålbare og præference, så forekommer 2/1-forholdet at være det bedste valg. Inden for 2/1-forholdet ser 40/20 mg dosen ud til at være særligt hensigtsmæssig.

15

**Eksempel 2: Farmakokinetiske og biotilgængelighedsmæssige karakteristika ved forskellige styrker af en fast kombination af oxycodon og naloxon samt en kombination af oxygesic® plus naloxon CR**

20

1. Formål

- Formålene ved denne undersøgelse var at (i) vurdere de farmakokinetiske og biotilgængelighedsmæssige parametre af oxycodon og naloxon samt deres
- 25 hovedmetabolitter, når de indgives som formuleringer med styret afgivelse i fast kombination og som tablet; (ii) vurdere udskifteligheden mellem de tre forskellige styrker af den faste kombination, OXN 10/5, OXN 20/10 og OXN 40/20; og (iii) sammenligne farmakokinetikken og biotilgængeligheden af formuleringen af den faste kombination med markedsført Oxygesic® indgives
- 30 sammen med Naloxon CR tabletter.

## 2. Forsøgspopulation

I alt 28 raske voksne, mænd og kvinder randomiseredes med henblik på behandling med studiemedikamenterne med det mål, at 24 individer skulle gennemføre undersøgelsen og tilvejebringe valide farmakokinetiske data.

### *Inkluderingskriterier*

Individer, som inkluderedes i undersøgelsen, var de individer, der opfyldte samtlige nedenstående kriterier:

- mænd eller kvinder fra enhver etnisk gruppe;
- alder mellem  $\geq 18$  og  $\leq 45$  år;
- BMI inden for 19-29 kg/m<sup>2</sup>, og inden for vægt området 60-100 kg for så vidt angår mænd, og 55-90 kg for kvinder;
- Kvinderne må ikke amme, være gravide og skal tilvejebringe en urinprøve, som er negativ for  $\beta$ -hCG indenfor 24 timer før indgivelse af studiemedicinen; kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en pålidelig præventionsform (f.eks. en intrauterin indretning, oralt indgivet prævention, barrieremetode). Post-menopausale kvinder skal have været postmenopausale i  $\geq 1$  år og i fravær af HRT have forhøjet serum FSH;
- Alment godt helbred, godtgjort ved fravær af signifikant anormale resultater i deres medicinske historie, ved fysisk undersøgelse, klinisk laboratorieundersøgelse, livstegn, og ECG. Livstegn (efter tre minutters hvile i liggende tilstand) skal ligge inden for følgende områder: legemstemperatur målt oralt mellem 35,0 – 37,5°C, systolisk blodtryk 90/140 mmHg, diastolisk blodtryk 50/90 mmHg, og puls 40/100 bpm. Blodtryk og puls blev taget igen efter 3 minutter i oprejst tilstand. Efter tre minutter oprejst efter liggende stilling bør der ikke ske et større fald end 20 mmHg i det systoliske tryk, 10 mmHg i diastolisk tryk og ikke

mere end en 20 bpm stigning i puls. Skriftligt, kvalificeret samtykke opnået; villighed til at indtage al den mad, der leveres under undersøgelsen.

## 5 Ekskluderingsdata

Individer, der udelukkede fra undersøgelsen, var de individer, der opfyldte ethvert af nedenstående kriterier:

- 10 • Udsættelse for studiemedikament eller placebo inden for tre måneder fra den første dosis af studiemedicinen.
- Enhver betydende sygdom inden for de 30 dage inden deres første dosis af studiemedicinen;
- Enhver klinisk betydelig anormalitet identificeret ved en præ-studiescreening af medicinsk historie, fysisk undersøgelse eller laboratorieundersøgelse;
- 15 • Brug af enhver receptpligtig medicin (bortset fra HRT til postmenopausale kvinder og antikonceptionsmidler) i de 21 dage, eller håndkøbsmedicin, herunder syrekontrollerende midler, vitaminer, urteprodukter og/eller mineralsupplementer i de 7 dage inden den første dosis af studiemedicinen;
- 20 • Sammenfaldende medicinsk tilstand, som vides at interferere med absorption af medikament i mavetarmkanalen (f.eks. forsinket gastrisk udtømmning, malabsorptionssyndromer), fordeling (f.eks. fedme), metabolisme eller udsøndring (f.eks. hepatitis, glomerulonephritis);
- 25 • Historie med eller sammenfaldende lægelig tilstand, som efter undersøgerens mening ville kompromittere individets evne til at fuldføre undersøgelsen sikkert;
- Historie med anfaldssygdomme, som individer krævede farmakologisk behandling for;
- 30 • Aktuel historie med rygning af mere end fem cigaretter dagligt;

- Individuer med bevis for aktivt eller tidligere historie om stof- eller alkoholmisbrug, ifølge DSM-IV kriteria 3, eller individer, som efter undersøgerens mening har udvist addiktiv eller stofmisbrugsadfærd;
- 5 • Individuer, som angav at have et regelmæssigt indtag på 2 eller flere alkoholiske drinks dagligt eller som havde blodalkoholniveauer på  $\geq 0,5$  % ved screeningen;
- Donering af mere end 500 ml blod eller blodprodukter eller andet større blodtab i de tre måneder inden deres første dosis af studiemedicinen;
- 10 • Risiko for overførsel af infektion via blodprøver, såsom at afgive en positiv HIV-test ved screening eller have deltaget i højrisikoaktivitet med hensyn til at pådrage sig HVI; at afgive en positiv hepatitis B antigen prøve ved screening; afgive en positiv hepatitis-C antistofprøve ved screening;
- 15 • Ethvert positivt resultat i præ-studiecreeningen for ethanol, opiater, barbiturater, amfetaminer, kokainmetabolitter, metadon, propoxyphen, phenocyclidin, benzondiazepiner samt cannabionoider i den urinprøve, som opsamledes ved screening;
- Kendt overfølsomhed over for oxycodon, naloxon eller relaterede forbindelser;
- 20 • Kontraindikationer og forholdsregler som angivet detaljeret i dataarket for Oxygesic®;
- Nægtelse af at lade deres egen læge (hvis relevant) blive informeret;
- Undersøgeren mente, at individet var uegnet af en årsag, som ikke
- 25 specifikt er angivet i ekskluderingskriterierne.

De demografiske data vises i tabel 10.

Tabel 10: Individuers demografi og andre basislinjekarakteristika: Sikkerhedspopulation

	Mænd (A = 22)	Kvinder (A = 6)	Generelt (A = 28)	
5	Karakteristika			
	Race, a (%)			
	Kaukasisk	22 (100 %)	6 (100 %)	28 (100 %)
	Alder (å)			
	Middel $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 5,28	31,0 $\pm$ 6,32	32,3 $\pm$ 5,44
10	Interval (min, max)	25,41	24,42	24,42
	Højde (cm)			
	Middel $\pm$ SD	179,1 $\pm$ 4,84	168,0 $\pm$ 8,72	176,7 $\pm$ 7,33
	Interval(min, max)	165,187	159,181	159,187
	Vægt (kg)			
15	Middel $\pm$ SD	77,8 $\pm$ 9,04	67,0 $\pm$ 3,03	75,5 $\pm$ 9,25
	Interval (min, max)	62,97	63,71	62,97
	Kropsmasseindex (kg/m <sup>2</sup> )			
	Middel $\pm$ SD	24,2 $\pm$ 2,56	23,9 $\pm$ 2,50	24,2 $\pm$ 2,50
	Interval (min, max)	20,29	20,27	20,29

20

### 3. Undersøgelsens udformning, testbehandlingsdosis og indgivelsesmåde

#### 25 *Fremstilling af undersøgte produkter*

Der fremstilledes en smelteekstruderet depottabletformulation med oxycodon/naloxon i et oxycodon:naloxon-forhold på 2:1. Der er tre dosisstyrker til rådighed, nemlig OXN 10/5, OXN 20/10 og OXN 40/20, hvor det første tal er mængden i mg af oxycodonhydrochlorid og det andet tal er mængden i mg af naloxonhydrochlorid (se tabel 12). OXN 20/10 og OXN 40/20 er fra samme granulat, medens OXN 10/5 har en lidt anderledes formel med hensyn til forholdet mellem aktive ingredienser og excipienter.

30

Oxycodon/naloxon-tabletter (OXN-tabletter) ifølge dette eksempel indeholder en fast kombination af oxycodon og naloxon i forholdet 2:1. Tabletformulationerne opsummeres nedenfor (se tabel 12).

5

Tabletterne med 20/10 mg og 40/20 mg vil blive fremstillet ud fra samme granulering, idet disse to tabletstyrker er kompositorisk proportionale. Oxycodon/naloxon-tabletterne med forlænget afgivelse (OXN) ifølge dette eksempel er tabletter med styret afgivelse, der anvender en matrix af stearylalkohol og ethylcellose som retarder. Tabletterne indeholder kombinationen af oxycodonhydrochlorid og naloxonhydrochlorid i styrkerne 10/5 mg, 20/10 mg og 40/20 mg (begge som hydrochloridet). Den fuldstændige angivelse af komponenterne og den kvantitative sammensætning af oxycodon/naloxon tabletter med forlænget afgivelse angives nedenfor i tabel 11.

Tabel 11: Oxycodon/naloxon tabletter med forlænget afgivelse

Bestanddel	Mængde (mg/tablet)			Funktion	Henvi- sing til standard
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Oxycodonhydrochlorid <sup>1)</sup>	10,50	21,00	42,00	Aktivt	USP*/ H.S.E.
<i>svarende til</i>					
<i>Oxycodonhydrochlorid vandfri</i>	<i>10,00</i>	<i>20,00</i>	<i>40,00</i>		
<i>Oxycodonbase</i>	<i>9,00</i>	<i>18,00</i>	<i>36,00</i>		
Naloxonhydrochloriddihydrat	5,45	10,90	21,80	Aktivt	Ph. Eur.*
<i>svarende til</i>					
<i>Naloxonhydrochlorid vandfri</i>	<i>5,00</i>	<i>10,00</i>	<i>20,00</i>		
<i>Naloxonbase</i>	<i>4,50</i>	<i>9,00</i>	<i>18,00</i>		
Povidon K30	5,00	7,25	14,50	Bindemid- del	Ph. Eur.*
Ethylcellulose a 45	10,00	12,00	24,00	Retarder	Ph. Eur.*
Stearylalkohol	25,00	29,50	59,00	Retarder	Ph. Eur.*
Lactosemonohydrat	64,25	54,50	109,00	Fortynd- ingsmiddel	Ph. Eur.*
Renset talkum	2,50	2,50	5,00	Glitemiddel	Ph. Eur.*
Magnesiumstearat	1,25	1,25	2,50	Smøremid- del	Ph. Eur.*
<b>Total kerne</b>	<b>123,95</b>	<b>138,90</b>	<b>277,80</b>		
<b>Filmovertræk °</b>					
Opal II HP hvid – 85F18422	3,72			Overtræk	Leveran- dørspecifi- kation
Opal II HP pink – 85F24151		4,17		Overtræk	Leveran- dørspecifi- kation
Opal II HP gul 85F32109			8,33	Overtræk	Leveran- dørspeci- fikation
Renset talkum	0,12	0,14	0,28	Gloss	Ph. Eur.*
<b>Total filmtablet</b>	<b>127,79</b>	<b>143,21</b>	<b>286,41</b>		*gældende udgave

<sup>1)</sup> udregnet på basis af forventet fugtindhold

° kvalitativ sammensætning: se Tabel 12

Tabel 12: Kvalitativ sammensætning af filmcoatingen

Opal II HP	hvid 85F18422	pink 85F24151	gul 85F32109	Henvi- sning til standard
Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret	+	+	+	Ph. Eur. *
Titandioxid (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talkum	+	+	+	Ph. Eur. *
Jernoxid rød (E 172)		+		NF*/EU Direktiv
Jernoxid gul (E 172)			+	NF*/EU Direktiv
				*gældende udgave

*Undersøgelsens udformning*

- 5 Undersøgelsen var med open-label, enkelt dosis, fire behandlinger, fire peri-  
oder, randomiseret over undersøgelsen og raske individer. Behandlingen  
blev indgivet oralt i fastende tilstand som følger:
- Behandling A: 4 x tabletter med OXN 10/5
  - 10 - Behandling B: 2 x tabletter med OXN 20/10
  - Behandling C: 1 x tabletter med OXN 40/20.
- Referencebehandlingen var en Oxygesic® 20 mg tablet. Naloxon anvendtes i  
form af Naloxon 10 mg CR sprøjtegranulerings-tablet. Referencebehandlin-  
15 gen var således
- Behandling D: 2 Oxygesic® tabletter i styrken 20 mg og to  
naloxon CR tabletter i styrken 10 mg.
- 20 Varigheden af behandlingen omfattede en 21-dages screening-periode og  
fire studieperioder, hver med en enkelt dosis af studiemedicinen, efterfulgt af  
en 7-dages udvaskningsperiode. Der blev foretaget lægeundersøgelser efter  
undersøgelsen 7 til 10 dage efter dosering af studieperiode 4 og der gik mel-



lem 7 og 10 dage fra afslutning af undersøgelsen. Den totale varighed var 49 til 52 dage.

5 Behandlingskemaet var en enkelt dosis af studiemedikamentet i hver af de fire studieperioder. Hver dosis af studiemedikament blev adskilt af en 7-dages udvaskningsperiode.

10 Den inddragne population defineredes som den individ-population, som tilvejebragte det skrevne, kvalificerede samtykke om at deltage (GB: anticipate) i undersøgelsen. Den totale analysepopulation for farmakokinetik defineredes som de individer, der havde mindst én valid farmakokinetisk parameter beregnet på mindst én behandling.

#### 4. Farmakokinetiske vurderinger

15

##### *Målinger af medikamentkoncentration*

20 Blodprøver med henblik på at definere koncentrationerne af oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6 $\beta$ -naloxol og naloxon-3-glucuronid-koncentrationer blev taget fra hvert individ i løbet af de fire studieperioder umiddelbart inden dosering, og efter 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 og 96 timer (22 blodprøver pr. studieperiode) efter dosering. Der blev også taget blod, hvor det var muligt, ved første indrapportering om alvorlige eller stærke, uventede, uønskede hændelser og ved dens løsning.

25

Hver gang der skulle bestemmes plasma blev der taget 6 ml veneblod fra en underarmsvene i et glas indeholdende K2 EDTA antikoaguleringsmiddel. Samtlige prøver behandlede i henhold til gængse prøvehåndteringsprocedurer.

30

*Farmakokinetiske parametre.*

Nedenstående farmakokinetiske parametre beregnedes ud fra koncentrationerne i plasma af oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6 $\beta$ -naloxol og naloxon-3-glucuronid:

- Område under den plasmakoncentrationstidskurven, som beregnes til den sidste målbare koncentration (AUCt);
- Område under plasmakoncentrationstidskurven fra indgivelsestidspunktet til uendelighed (AUCINF);
- Maksimalt observeret koncentration i plasma ( $C_{max}$ );
- Tidspunkt for maksimalt observeret koncentration i plasma ( $t_{max}$ );
- Terminalfase-hastighedskonstant ( $\lambda_Z$ );
- Tilsyneladende terminalfase-halveringstid ( $t_{1/2Z}$ ).

For oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon og naloxon-3-glucuronid blev der angivet AUC-værdier i ng·t/ml og  $C_{max}$ -værdier i ng/ml. For naloxon og 6 $\beta$ -naloxon blev AUC-værdierne på grund af de lave koncentrationer angivet i pg·t/ml og  $C_{max}$ -værdier i pg/ml.

AUCt, AUCINF og  $C_{max}$  blev anset for at være de primære parametre.

AUCt beregnedes under anvendelse af den lineære trapez-fremgangsmåde. Hvor det var muligt, blev  $\lambda_Z$  estimeret under anvendelse af de punkter, som bestemtes til at være i den terminale log-lineære fase.  $t_{1/2Z}$  bestemtes ud fra forholdet mellem  $\ln 2$  og  $\lambda_Z$ . Områderne under plasmakoncentrationstidskurven mellem det sidst målte punkt og uendelighed blev beregnet ud fra forholdet mellem den endeligt observerede koncentration i plasma ( $C_{sidst}$ ) og  $\lambda_Z$ . Dette blev så lagt til AUCt for at få AUCINF.

Samtlige farmakokinetiske beregninger udførtes med WinNonlin Enterprise Edition, version 4.1.

### *Statistiske metoder*

5

$C_{max}$  og AUCINF for oxycodon var vigtige for at kunne vurdere ækvivalensen af de fire behandlinger. AUCt beregnedes under anvendelse af den lineære trapez-metode. Hvor det var muligt, blev LambdaZ estimeret under anvendelse af de punkter, som bestemtes at være i den terminale log-lineære fase.  $t_{1/2}$  bestemtes ud fra forholdet mellem  $\ln 2$  og LambdaZ. Områderne under plasmakoncentrationstidskurven mellem det sidst målte punkt og uendeligheden beregnedes ud fra forholdet mellem den endeligt observerede koncentration i plasma ( $C_{sidst}$ ) og LambdaZ. Denne blev lagt til AUCt for at give området under plasmakoncentrationstidskurven mellem indgivelsestidspunktet og uendelighed (AUCINF).

10  
15

De dosis-justerede relative systemiske rådigheder (Frelt, og FrelINF) og  $C_{max}$ -forholdene opnåedes ud fra forholdet mellem AUCt-, AUCINF- henholdsvis  $C_{max}$ - værdierne for forskelle defineret i følgende sammenligninger, som er af interesse:

20

- Fast kombination A vs. åben kombination D
- Fast kombination B vs. åben kombination D
- Fast kombination C vs. åben kombination D
- 25 Fast kombination A vs. åben kombination B
- Fast kombination A vs. åben kombination C
- Fast kombination B vs. åben kombination C

Til disse analyser anvendtes den fuldstændige analyse-population for farmakokinetik.

30

Metabolitten: AUCt- og AUCINF-forholdene for parent drug estimeredes for hver behandling, hvor det var muligt.

5. Resultater - Klinisk farmakologi

5

Den gennemsnitlige observerede plasmakoncentrationstidskurver af oxycodon, naloxon-3-glucuronid, naloxon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon og 6- $\beta$ -naloxol fremlægges i fig. 22 til 28.

10 De farmakokinetiske parametre for oxycodon, naloxon-3-glucuronid og naloxon fremlægges i respektive tabeller 13 til 26.

Tabel 13: Resumé af farmakokinetiske parameter for oxycodon ved behandling: fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxon 10
<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit	473.49	491.22	488.89	502.28
(SD)	(72.160)	(82.181)	(91.040)	(84.128)
Geometrisk gennemsnit	468.29	484.58	481.08	495.72
<b>AUCINF (ng.t/ml)</b>				
A	24	22	22	22
Aritmetisk gennemsnit	475.06	497.17	491.22	509.11
(SD)	(72.182)	(81.687)	(93.458)	(82.963)
Geometrisk gennemsnit	469.87	490.65	483.04	502.80
<b>Cmax (ng/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit	34.91	35.73	34.46	40.45
(SD)	(4.361)	(4.931)	(5.025)	(4.706)
Geometrisk gennemsnit	34.66	35.41	34.12	40.19
<b>tmax (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median	3.5	4.0	3.0	2.5
(Min,Max)	(1.0, 6.0)	(2.0, 8.0)	(1.0, 6.0)	(0.5, 8.0)
<b>t1/2Z</b>				
A	24	22	22	22
Aritmetisk gennemsnit	4,69	4,87	4,83	5,01
(SD)	(0,775)	(0,995)	(0,975)	(0,802)

Tabel 14: Oxycodon-Resumé af forhold for  $AUC_t$ ,  $AUC_{INF}$ ,  $C_{max}$  og forskelle for  $t_{max}$  og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmako- kinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x	2 x OXN 20/10/2x	1 x OXN 40/20/2x	4 x OXN 10/5/2x	4 x OXN 10/5/1x	2 x OXN 20/10/1xOX
	Oxygesic 20+2x	Oxygesic 20+2x	Oxygesic 20+2x	OXN 20/10	OXN 40/20	N 40/20
	Naloxon 10	Naloxon 10	Naloxon 10			

---

**AUCt**  
(ng.t/ml)

Forhold(%)	94,9	98,2	98,0	96,7	96,8	100,2
90 %CI	91,5, 98,5	94,5,102,0	94,4,101,7	93,1,100,4	93,3,100,5	96,5,104,0

**AUCINF**  
(ng.t/ml)

Forhold(%)	94,5	98,2	97,8	96,2	96,5	100,4
90 %CI	90,9, 98,1	94,5,102,1	94,1,101,7	92,6,99,9	92,9,100,3	96,5,104,3

**Cmax**  
(ng/ml)

Forhold(%)	86,2	88,4	85,8	97,5	100,5	103,1
90 %CI	82,2, 90,4	84,2, 92,8	81,8, 90,0	92,9,102,3	95,8,105,4	98,2,108,1

**tmax(t)**

Forskel	0,49	1,11	0,14	-0,63	0,35	0,97
90 %CI	-0,19,1,16	0,42, 1,80	-0,54,0,82	-1,31,0,05	-0,33,1,02	0,29,1,66

**t1/2Z(t)**

Forskel	-0,27	-0,11	-0,11	-0,16	-0,16	0,00
90 %CI	-0,60,0,05	-0,44,0,23	-0,44,0,22	-0,49,0,16	-0,49,0,16	-0,33,0,33

Tabel 15: Resumé af farmakokinetiske parametre for naloxon-3-glucuronid efter behandling:

Fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmako- kinetisk parameter		4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxon 10
<b>AUCt (pg.t/ml)</b>					
A		24	23	23	23
Aritmetisk gen- nemsnit		539.93	522.45	520.10	523.37
(SD)		(142.241)	(128.569)	(133.175)	(119.752)
Geometrisk gen- nemsnit		520.14	506.63	502.26	509.38
<b>AUCINF (pg.t/ml)</b>					
A		22	21	22	22
Aritmetisk gen- nemsnit		562.53	520.97	527.94	537.25
(SD)		(130.732)	(133.172)	(135.424)	110.829
Geometrisk gen- nemsnit		546.73	504.34	509.62	525.91
<b>Cmax (pg/ml)</b>					
A		24	23	23	23
Aritmetisk gen- nemsnit		62.01	63.62	61.95	63.55
(SD)		(15.961)	(19.511)	(18.369)	(16.748)
Geometrisk gen- nemsnit		59.93	60.70	59.34	61.55
<b>tmax (t)</b>					
A		24	23	23	23
Median		1.0	0.5	1.0	1.0
(Min,Max)		(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)
<b>t1/2Z</b>					
A		22	21	22	22
Aritmetisk gen- nemsnit		8.48	7.93	7.81	7.66
(SD)		(3.066)	(2.402)	(2.742)	(1.717)



Tabel 16: Naloxon-3-glucuronid-resumé af forhold for AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>INF</sub>, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUC<sub>t</sub></b> (pg.t/ml)						
Forhold (%)	101,0	98,8	98,6	102,2	102,4	100,2
90 % CI	95,6, 106,8	93,4, 104,5	93,3, 104,3	96,7, 108,1	97,0, 108,2	94,8, 105,9
<b>AUC<sub>INF</sub></b> (pg.t/ml)						
Forhold (%)	102,1	98,2	99,0	104,0	103,1	99,2
90 % CI	96,3, 108,3	92,3, 104,2	93,4, 105,0	97,9, 110,5	97,3, 109,3	93,5, 105,2
<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml)						
Forhold (%)	95,4	96,5	95,1	98,8	100,3	101,5
90 % CI	88,5, 102,8	89,4, 104,1	88,2, 102,5	91,7, 106,6	93,1, 108,0	94,1, 109,3
<b>t<sub>max</sub></b> (t)						
Forskel	-0,34	-0,16	-0,42	-0,18	0,08	0,26
90 % CI	-0,84, 0,17	-0,67, 0,35	-0,93, 0,10	-0,69, 0,33	-0,43, 0,59	-0,26, 0,77
<b>T<sub>1/2Z</sub></b> (t)						
Forskel	0,87	0,37	0,32	0,50	0,56	0,06
90 % CI	0,02, 1,77	0,53, 1,28	0,58, 1,21	-0,41, 1,41	-0,33, 1,45	-0,85, 0,96

Tabel 17: Resumé af farmakokinetiske parametre for Naloxon efter behandling; – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2xOxygesic 20 + 2x naloxon 10
<b>AUCt (pg.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,84 (0,656)	0,89 (0,749)	0,87 (0,718)	0,97 (0,976)
Geometisk gennemsnit	0,67	0,70	0,68	0,72
<b>AUCINF (pg.t/ml)</b>				
A	2	6	0	1
Aritmetisk gennemsnit (SD)	-	1,64 (1,043)	-	-
Geometisk gennemsnit	-	1,45	-	-
<b>C<sub>max</sub> (pg/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,07 (0,065)	0,08 (0,106)	0,08 (0,071)	0,08 (0,101)
Geometisk gennemsnit	0,06	0,06	0,06	0,06
<b>t<sub>max</sub> (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median (Min, Max)	4,0 (0,5, 12,0)	5,0 (0,5, 24,0)	2,0 (0,5, 12,0)	1,0 (0,5, 24,0)
<b>T1/2Z</b>				
A	4	9	4	4
Aritmetisk gennemsnit (SD)	9,89 (3,137)	12,85 (11,924)	13,83 (1,879)	11,02 (1,075)

Tabel 18: Naloxon-Resumé af forhold for AUCt, AUCINF, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUCt</b> (pg.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	94,2 82,0, 108,2	99,4 86,3, 114,5	94,1 81,8, 108,1	94,7 82,4, 108,9	100,1 87,3, 114,9	105,7 92,0 121,5
<b>AUCINF</b> (pg.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	- --	- --	- --	- --	- --	- --
<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml) Forhold (%) 90 % CI	102,4 88,0, 119,2	108,8 93,1, 127,0	104,1 89,3, 121,2	94,1 80,8, 109,7	98,4 84,6, 114,4	104,5 89,7, 121,8
<b>t<sub>max</sub></b> (t) Forskel 90 % CI	-0,71 -2,96, 1,54	0,12 -2,17, 2,42	-2,03 -4,31, 0,24	-0,83, -3,10, 1,44	1,32 -0,93, 3,57	2,15 -0,12, 4,43
<b>T1/2Z</b> (t) Forskel 90 % CI	-3,55 -12,92, 5,82	0,79 -23,09, 24,67	2,30 -22,06, 26,67	-4,35 -28,49, 19,80	-5,85 -30,48, 18,77	-1,51 -8,80, 5,78

Tabel 19: Resumé af farmakokinetiske parametre for Noroxycodon efter behandling; – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2xOxygesic 20 + 2x naloxon 10
<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
A	23	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	439,71 (194,093)	442,70 (208,868)	436,15 (192,795)	451,35 (219,059)
Geometisk gennemsnit	405,22	403,63	401,90	408,91
<b>AUCINF (ng.t/ml)</b>				
A	23	22	22	22
Aritmetisk gennemsnit (SD)	447,28 (197,697)	453,05 (210,830)	440,75 (197,780)	462,53 (221,201)
Geometisk gennemsnit	411,57	413,5	404,89	419,45
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	24,69 (6,507)	25,55 (6,986)	24,26 (6,415)	26,67 (8,428)
Geometisk gennemsnit	(23,83)	24,56	23,42	25,38
<b>t<sub>max</sub> (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median (Min, Max)	5,0 (2,0, 8,0)	5,0 (2,5, 8,0)	3,5 (2,0, 8,0)	4,0 (1,0, 8,0)
<b>T1/2Z (t<sup>-1</sup>)</b>				
A	23	22	22	22
Aritmetisk gennemsnit (SD)	7,03 (1,679)	7,10 (1,598)	7,25 (1,587)	6,95 (1,539)
<b>Noroxycodon: oxycodon AUCt forhold (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,93 (0,368)	0,91 (0,393)	0,91 (0,404)	0,91 (0,444)
<b>Noroxycodon:oxycodon AUCINF forhold (ng.t/ml)</b>				
A	23	21	21	22
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,94 (0,374)	0,92 (0,408)	0,090 (0,420)	0,92 (0,449)

Tabel 20: Noroxycodon-Resumé af forhold for AUCt, AUCINF, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUCt</b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	98 95,3, 100,8	97,2 94,4, 100,1	97,7 95,0, 100,5	100,8 98,0, 103,7	100,3 97,5, 103,2	99,5 96,7, 102,4
<b>AUCINF</b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	97,2 94,4, 100,0	97,3 94,5, 100,3	97,7 94,9, 100,6	99,8 97,0, 102,8	99,5 96,7, 102,3	99,6 96,8, 102,6
<b>C<sub>max</sub></b> (pg/ml) Forhold (%) 90 % CI	91,7 87,7, 95,8	94,5 90,4, 98,8	90,4 86,5, 94,5	97,0 92,8, 101,4	101,4 97,1, 105,9	104,5 100,0 109,2
<b>t<sub>max</sub></b> (t) Forskel 90 % CI	0,18 -0,47, 0,84	0,30 -0,37, 0,97	0,20 -0,46, 0,86	-0,12 -0,78, 0,54	-0,02 -0,67, 0,64	0,10 -0,56, 0,76
<b>T1/2Z</b> (t) Forskel 90 % CI	0,13 -0,20, 0,46	0,25 0,09, 0,59	0,33 -0,00, 0,66	-0,12 -0,45, 0,21	-0,20 -0,53, 0,12	-0,08 -0,41, 0,25

Tabel 21: Resumé af farmakokinetiske parametre for oxymorfon efter behandling; – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2xOxygesic 20 + 2x naloxon 10
<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	8,08 (4,028)	8,30 (4,276)	8,72 (4,586)	8,61 (4,463)
Geometisk gennemsnit	6,81	6,11	6,73	6,95
<b>AUCINF (ng.t/ml)</b>				
A	4	5	4	6
Aritmetisk gennemsnit (SD)	13,73 (3,538)	12,69 (4,176)	17,69 (3,200)	11,28 (4,400)
Geometisk gennemsnit	13,37	12,09	17,48	10,48
<b>C<sub>max</sub>(ng/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,57 (0,223)	0,58 (0,248)	0,61 (0,234)	0,72 (0,328)
Geometisk gennemsnit	0,53	0,52	0,56	0,63
<b>t<sub>max</sub> (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median (Min, Max)	2,0 (0,5, 6,0)	2,0 (0,5, 8,0)	2,0 (0,5, 4,0)	2,0 (0,5, 6,0)
<b>T1/2Z (t)</b>				
A	14	9	13	12
Aritmetisk gennemsnit (SD)	11,06 (3,261)	10,66 (1,766)	14,09 (8,540)	12,14 (4,803)
<b>Oxymorfon: oxycodon AUCt forhold (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,02 (0,009)	0,02 (0,009)	0,02 (0,010)	0,02 (0,011)
<b>Oxymorfon:oxycodon AUCINF forhold (ng.t/ml)</b>				
A	4	5	4	5
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,03 (0,006)	0,02 (0,008)	0,03 (0,012)	0,03 (0,011)

Tabel 22: Oxymorfon-resumé af forhold for AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>INF</sub>, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUC<sub>t</sub></b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	98,2 82,4, 117,0	89,9 75,1, 107,5	97,4 81,7, 116,2	109,3 91,6, 130,4	100,8 84,7, 119,9	92,2 77,4, 110,0
<b>AUC<sub>INF</sub></b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	112,9	101,2	138,2	111,6	81,7	73,2
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml) Forhold (%) 90 % CI	82,3 73,3, 92,3	81,6 72,6, 91,8	88,3 78,6, 99,1	100,8 89,7, 113,2	93,2 83,1, 104,5	92,5 82,4, 103,8
<b>t<sub>max</sub></b> (t) Forskel 90 % CI	0,48 -0,22, 1,18	0,51 -0,2, 1,23	-0,05 -0,76, 0,66	0,03 -0,74, 0,68	0,53 -0,17, 1,23	0,56 -0,15, 1,27
<b>T<sub>1/2Z</sub></b> (t) Forskel 90 % CI	-1,46 -5,33, 2,40	-1,70 -5,72, 2,32	2,48 -1,26, 6,23	0,24 -3,61, 4,08	-3,94 -7,51, -0,38	-4,18 -8,07, -0,29

Tabel 23: Resumé af farmakokinetiske parametre for Noroxymorfon efter behandling; – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2xOxygesic 20 + 2x naloxon 10
<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	104,26 (37,930)	97,58 (35,393)	100,69 (37,876)	97,36 (35,559)
Geometisk gennemsnit	94,39	88,51	91,01	87,67
<b>AUCINF (ng.t/ml)</b>				
A	24	21	21	22
Aritmetisk gennemsnit (SD)	108,47 (38,451)	101,03 (37,666)	105,73 (36,655)	104,77 (33,155)
Geometisk gennemsnit	98,86	91,47	97,11	97,17
<b>C<sub>max</sub>(ng/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	5,36 (2,337)	4,97 (2,496)	5,16 (2,424)	4,90 (2,346)
Geometisk gennemsnit	4,69	4,20	4,50	4,12
<b>t<sub>max</sub> (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median (Min, Max)	5,0 (2,0, 12,0)	5,0 (3,0, 16,0)	4,0 (2,0, 12,0)	5,0 (1,5, 10,0)
<b>T1/2Z (t)</b>				
A	24	21	21	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	10,82 (2,626)	10,04 (2,056)	10,37 (2,533)	10,32 (2,791)
<b>Noroxymorfon: oxy-codon</b>				
<b>AUCt forhold (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,23 (0,100)	0,21 (0,099)	0,22 (0,106)	0,20 (0,092)
<b>Noroxymorfon:oxycodon</b>				
<b>AUCINF forhold (ng.t/ml)</b>				
A	24	20	20	21
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,24 (0,102)	0,21 (0,100)	0,23 (0,106)	0,21 (0,091)



Tabel 24: Noroxymorfon-Resumé af forhold for AUCt, AUCINF, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUCt</b> (ng.t/ml)						
Forhold (%)	102,9	98,4	101,2	104,5	101,6	97,2
90 % CI	99,0, 107,0	94,6, 102,4	97,4, 105,3	100,5, 108,7	97,8, 105,6	93,5, 101,1
<b>AUCINF</b> (ng.t/ml)						
Forhold (%)	102,7	99,3	100,7	103,4	102,0	98,6
90 % CI	98,7, 106,8	95,2, 103,5	96,6, 104,8	99,3, 107,7	98,0, 106,1	94,6, 102,8
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)						
Forhold (%)	108,9	97,8	104,6	111,4	104,1	93,4
90 % CI	95,3, 124,6	85,3,112,1	91,4, 119,7	97,3, 127,5	91,1, 118,9	81,7, 106,9
<b>t<sub>max</sub></b> (t)						
Forskel	0,37	0,86	0,42	-0,48	-0,05	0,44
90 % CI	-0,63, 1,37	-0,16, 1,88	-0,59, 1,43	-1,49, 0,52	-1,04, 0,95	-0,57, 1,45
<b>T1/2Z</b> (t)						
Forskel	0,38	-0,42	-0,07	0,80	0,46	-0,35
90 % CI	-0,43, 1,20	-1,29, 0,45	-0,93, 0,78	-0,05, 1,66	-0,38, 1,30	-1,22, 0,53

Tabel 25: Resumé af farmakokinetiske parametre for 6- $\beta$ -naloxol efter behandling; – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk parameter	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2xOxygesic 20 + 2x naloxon 10
<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	13,16 (4,375)	12,39 (5,330)	13,55 (5,285)	13,77 (5,121)
Geometisk gennemsnit	12,48	11,55	12,57	12,91
<b>AUCINF (ng.t/ml)</b>				
A	13	15	16	19
Aritmetisk gennemsnit (SD)	13,38 (2,870)	13,85 (6,057)	14,24 (5,750)	15,07 (5,261)
Geometisk gennemsnit	13,10	12,84	13,22	14,31
<b>C<sub>max</sub>(ng/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	0,39 (0,175)	0,44 (0,352)	0,47 (0,238)	0,40 (0,206)
Geometisk gennemsnit	0,37	0,38	0,43	0,37
<b>t<sub>max</sub> (t)</b>				
A	24	23	23	23
Median (Min, Max)	1,0 (0,5, 32,0)	0,5 (0,5, 32,0)	8,0 (0,5, 24,0)	2,5 (0,5, 36,0)
<b>T1/2Z</b>				
A	13	15	16	19
Aritmetisk gennemsnit (SD)	15,16 (1,906)	14,37 (3,459)	15,87 (5,607)	15,39 (5,340)
<b>6-<math>\beta</math>-naloxol:naloxon: AUCt forhold (ng.t/ml)</b>				
A	24	23	23	23
Aritmetisk gennemsnit (SD)	22,49 (14,103)	21,60 (18,348)	24,73 (24,359)	24,72 (25,824)
<b>6-<math>\beta</math>-naloxol:naloxon AUCINF forhold (ng.t/ml)</b>				
A	2	5	0	1
Aritmetisk gennemsnit (SD)	- -	9,79 (5,010)	- -	- -

Tabel 26: 6-β-naloxol-resumé af forhold for AUCt, AUCINF, C<sub>max</sub> og forskelle for T<sub>max</sub> og halveringstid – fuld analyse-population for farmakokinetik

Farmakokinetisk metrik	4 x OXN 10/5/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	2 x OXN 20/10/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	1 x OXN 40/20/2x Oxygesic 20+2x Naloxon 10	4xOXN 10/5/ 2xOXN 20/10	4xOXN 10/5/1x OXN 40/20	2xOXN 20/10/ 1xOXN 40/20
<b>AUCt</b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	93,6 88,7, 98,7	88,1 83,5, 93,1	94,0 89,1, 99,1	106,2 100,6, 112,1	99,6 94,5, 105,0	93,8 88,9, 99,0
<b>AUCINF</b> (ng.t/ml) Forhold (%) 90 % CI	89,3 84,1, 94,9	89,1 84,1, 94,4	93,0 88,0, 98,3	100,3 93,8, 107,2	96,1 90,2, 102,3	95,8 90,3, 101,6
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml) Forhold (%) 90 % CI	97,8 86,4, 110,7	103,0 90,8, 116,9	113,8 100,5, 128,9	95,0 83,8, 107,6	85,9 76,0, 97,2	90,5 79,9, 102,5
<b>t<sub>max</sub></b> (t) Forskel 90 % CI	-3,84 -8,41, 0,74	-5,07 -9,73, -0,41	-2,71 -7,32, 1,91	1,23 -3,38, 5,84	-1,13 -5,70, 3,43	-2,36 -6,97, 2,24
<b>T1/2Z</b> (t) Forskel 90 % CI	-0,56 -2,55, 1,43	-0,97 -2,90, 0,96	0,94 -0,90, 2,79	0,41 -1,79, 2,60	-1,51 -3,59, 0,58	-1,91 -3,89, 0,06

5

6. Dataanalyse

## a) Oxycodonresultater

## - AUCt

10

De for oxycodon opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 473 ng.t/ml (4 x OXN 10/5) og 502 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

15

Med hensyn til AUCt, tilvebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til referencebehandlingen og til hinanden. Samtlige beregninger af relative biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80 – 125 % acceptbarhed for bioækvivalens.

-  $t_{1/2Z}$

De for oxycodon opnåede  $t_{1/2Z}$ -værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $t_{1/2Z}$ -værdi på mellem 4,69 t (4 x OXN 10/5) og 5,01 (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg). Der var ingen statistiske forskelle mellem  $t_{1/2Z}$ -værdierne for behandlingerne i nogen af de sammenligninger, der blev foretaget.

15 - AUCINF

De for oxycodon opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCINF-værdi på mellem 475 ng.t/ml (4 x OXN 10/5) og 509 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

For så vidt angår AUCINF tilvebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til referencebehandlingen og i forhold til hinanden. Samtlige beregninger af de relative biotilgængeligheder havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, der gjaldt for acceptbarhed for bioækvivalens.

-  $C_{max}$

30 De for oxycodon opnåede  $C_{max}$ -værdier var konsistente behandlingerne med fast kombination imellem og rangerede fra 34,46 ng/ml (1 x OXN 40/20) til

35,73 ng/ml (2 x OXN 20/10). Den gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg var lidt højere på 40,45 ng/ml.

5  $C_{max}$ -forholdene, som sammenlignede tabletterne med fast kombination med hinanden, rangerede fra 97,5 % til 103,1 % og hver havde 90 % konfidensintervaller inden for 80-125 %. Den højere gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg betød, at de  $C_{max}$ -forhold, som sammenlignede tabletten med fast kombination med referenceproduktet, var lavere, og lå på mellem 85,8 % og 88,4 %. Imidlertid var disse  $C_{max}$ -forhold  
10 stadig associeret med 90 %-konfidensintervaller, som lå inden for 80-125 %.

-  $t_{max}$

15 Median- $t_{max}$ -værdierne for tabletterne med fast kombination rangerede fra 3 t (1 x OXN 40/20) til 4 t (2 x OXN 20/10). Forskellen mellem de to behandlinger, var, om end den så ud til at være lille, statistisk signifikant. Median- $t_{max}$  for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg var 2,5 t og der var en statistisk signifikant forskel mellem denne referencebehandling og 2 x OXN  
20 20/10.

b) Naloxon-3-glucuronid-resultater

- AUCt

25 De for naloxon-3-glucuronid opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 520 ng.t/ml (1 x OXN 40/20) og 540 ng.t/ml (4 x OXN 10/5).

30 Med hensyn til AUCt, tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af naloxon-3-glucuronid i forhold til reference-

behandlingen og til hinanden. Samtlige beregninger af relativ biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80 – 125 % accepterbarhed for bioækvivalens.

5 -  $t_{1/2Z}$

De for naloxon-3-glucuronid opnåede  $t_{1/2Z}$ -værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $t_{1/2Z}$ -værdi på mellem 7,66 t (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) og 8,48 t (4 x OXN 10/5). Der var ingen statistiske forskelle mellem  $t_{1/2Z}$ -værdierne for behandlingerne i nogen af de sammenligninger, der blev foretaget.

- AUCINF

15

De for naloxon-3-glucuronid opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCINF-værdi på mellem 521 ng.t/ml (2 x OXN 20/10) og 563 ng.t/ml (4 x OXN 10/5).

20

For så vidt angår AUCINF tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af naloxon-3-glucuronid i forhold til referencebehandlingen og i forhold til hinanden. Samtlige beregninger af de relative biotilgængeligheder havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, der gjaldt for accepterbarhed for bioækvivalens.

25

-  $C_{max}$

De for naloxon-3-glucuronid opnåede  $C_{max}$ -værdier var konsistente behandlingerne med fast kombination imellem. Hver af behandlingerne havde en

30

gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi, der rangerede fra 61,95 ng/ml (1 x OXN 40/20) til 63,62 ng/ml (2 x OXN 20/10).

5 Hver af tabletterne med faste kombinationer tilvejebragte en ækvivalent naloxon-3-glucuronid- $C_{max}$  i forhold til referencebehandlingen og i forhold til hinanden. Samtlige beregninger af  $C_{max}$ -forholdene havde 90 % konfidensintervaller inden for 80-125 %, som udgør grænserne for accepterbarhed af bioækvivalens.

10 -  $t_{max}$

Median- $t_{max}$ -værdierne for alle behandlinger rangerede fra 0,5 t (2 x OXN 20/10) til 1 t (4 x OXN 10/5 og 1 x OXN 40/20 og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg). Der var ingen signifikant forskel mellem median  $t_{max}$ -værdierne for nogen af behandlingerne.

- Naloxon-3-glucuronid:naloxon-AUCt-forhold

20 De gennemsnitlige naloxon-3-glucuronid:naloxon-AUCt-forhold rangerede mellem 852,25 (2 x Oxygesic 20 mg og & 2 x naloxon CR 10 mg) og 933,46 (4 x OXN 10/5).

- Naloxon-3-glucuronid:naloxon-AUCINF-forhold

25 Manglen på AUCINF-estimer for naloxon betød, at de gennemsnitlige forhold for naloxon-3-glucuronid:naloxon AUCINF kun kunne beregnes for 2 x OXN 20/10 tabletter. Disse tilvejebragte et gennemsnitligt naloxon-3-glucuronid:naloxon-AUCINF-forhold på 414,56 baseret på data fra fem individer.

30

d) Naloxon-resultater

Naloxon-koncentrationer var som forudset lave og derfor understøttede disse resultater ikke en fuld farmakokinetisk vurdering.

5 - AUCt

De for naloxon opnåede AUCt-værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 0,84 ng.t/ml (2 x OXN 20/10) og 0,97 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

Med hensyn til AUCt, tilvejebragte hver af tabletterne med faste kombinationer en ækvivalent tilgængelighed af naloxon i forhold til referencebehandlingen og til hinanden. Samtlige beregninger af relativ biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80 – 125 % for acceptbarhed for bioækvivalens.

- t<sub>1/2Z</sub>

Det var ikke muligt at beregne t<sub>1/2Z</sub>-værdier for naloxon for alle individerne med konfidens, fordi koncentration i plasmaerne i slutdelen af profilen ikke altid approksimerede en lige linie, når den blev plottet ind på en semilogaritmisk skala. De gennemsnitlige værdier blev baseret på tal fra individer, som rangerede mellem 4 og 9.

De gennemsnitlige t<sub>1/2Z</sub>-værdier for naloxon lå på mellem 9,89 t (4 x OXN 10/5) og 13,83 (1 x OXN 40/20). Der var en lang række t<sub>1/2Z</sub>-værdier, som bidrog til gennemsnitsværdien, men der var ingen statistiske forskelle mellem t<sub>1/2Z</sub>-værdierne for behandlingerne i nogen af de sammenligninger, der blev foretaget.



## - AUCINF

Der blev beregnet AUCINF-værdier for individerne med en estimerbar  $t_{1/2Z}$ -værdi. Nogle af AUCINF-værdierne kunne ikke indrapporteres, fordi den ekstrapolerede portion af AUC udgjorde mere end 20 % af AUCINF-værdien. Der kunne kun indrapporteres en gennemsnitlig AUCINF-værdi på 1,64 ng.t/ml for 2 x OXN 20/10 tabletter. Ingen af de øvrige behandlinger havde tilstrækkeligt med data til at rapportere en gennemsnitlig AUCINF-værdi. Utilstrækkelige data gjorde, at der ikke kunne foretages sammenligninger behandlingerne imellem.

-  $C_{max}$ 

Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi på mellem 0,07 ng/ml (4 x OXN 10/5) og 0,08 ng/ml (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

Hver af tabletterne med fast kombination tilvejebragte en ækvivalent naloxon  $C_{max}$  i forhold til hinanden. Samtlige de  $C_{max}$ -forhold, som sammenlignede tabletterne med fast kombination, havde 90 % -konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80-125 % for bioækvivalens.

Når tabletterne med fast kombination sammenlignedes med referenceproduktet, havde 2 x OXN 20/10 tabletterne vs. 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg et 90 % konfidensinterval, som lå over grænsen på 80-125 % for acceptbarhed for bioækvivalens. De resterende tabletter med fast kombination tilvejebragte et ækvivalent naloxon  $C_{max}$  i forhold til referenceproduktet.

30 -  $t_{max}$

Median- $t_{max}$ -værdierne for behandlingerne rangerede fra 1 t (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) til 5 t (2 x OXN 20/10). Der var et stort interval af  $t_{max}$ -værdier for hver af behandlingerne. Der var ingen signifikant forskel mellem median- $t_{max}$ -værdierne for nogen af behandlingerne.

5

e) Noroxycodonresultater

- AUCt

10 De for noroxycodon opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 436 ng.t/ml (1 x OXN 40/20) og 451 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

15 Med hensyn til AUCt, hver af AUCt, tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af noroxycodon i forhold til referencebehandling og til hinanden. Samtlige beregninger af relativ biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80 – 125 % for acceptbarhed for bioækvivalens.

20

-  $t_{1/2Z}$

De for noroxycodon opnåede  $t_{1/2Z}$ -værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $t_{1/2Z}$ -værdi på mellem 6,95 t (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) og 7,25 t (1 x OXN 40/20). Der var ingen statistiske forskelle mellem  $t_{1/2Z}$ -værdierne for behandlingerne i nogen af de sammenligninger, der blev foretaget.

25

- AUCINF

30

De for noroxycodon opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCINF-værdi på mellem 441 ng.t/ml (1 x OXN 40/20) og 463 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

5

For så vidt angår AUCINF tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til referencebehandlingen og i forhold til hinanden. Samtlige beregninger af de relative biotilgængeligheder havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, der gjaldt for accepterbarhed for bioækvivalens.

10

-  $C_{max}$

De for noroxycodon opnåede  $C_{max}$ -værdier var konsistente behandlinger imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi på mellem 24,26 ng/ml (1 x OXN 40/20) og 26,67 ng/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

15

Hver af tabletterne med fast kombination tilvejebragte en noroxycodon  $C_{max}$ , som var ækvivalent med referencebehandlingen og med hinanden. Samtlige beregninger af  $C_{max}$ -forhold havde 90 % -konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80-125 % for accepterbarhed for bioækvivalens.

20

-  $t_{max}$

25

Median- $t_{max}$ -værdierne for samtlige behandlinger rangerede fra 3,5 t til 5 t. Der var ingen signifikant forskel mellem median- $t_{max}$ -værdierne for nogen af behandlingerne.

30

- Noroxycodon:oxycodon AUCt-forhold

De gennemsnitlige noroxycodon:oxycodon AUCt-forhold rangerede fra 0,91 (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) til 0,93 (4 x OXN 10/5).

5

- Noroxycodon:oxycodon AUCINF-forhold

De gennemsnitlige noroxycodon:oxycodon AUCINF-forhold rangerede fra 0,90 (1 x OXN 40/20) til 0,94 (4 x OXN 10/5).

10

f) Oxymorfon-resultater

- AUCt

15 De for oxymorfon opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behandlinger imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 8 ng.t/ml (4 x OXN 10/5) og 9 ng.t/ml (1 x OXN 40/20).

20 Med hensyn til AUCt tilvejebragte 4 x OXN 10/5 tabletter og 1 x OXN 40/20 tabletter en ækvivalent tilgængelighed af oxymorfon i forhold til referencebehandlingen. 2 x OXN 20/10 tabletter vs. 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg havde et 90 % konfidensinterval, som lå uden for den nedre grænse for accepterbarhed for bioækvivalens. Når tabletterne med fast kombination blev sammenlignet med hinanden, havde 2 x OXN 20/10 tabletterne vs. 1

25 x OXN 40/20 tabletterne et 90 % konfidensinterval, som lå uden for den nedre grænse for accepterbarhed for bioækvivalens. De øvrige sammenligninger mellem tabletterne med fast kombination havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80-125 % for accepterbarhed for bioækvivalens.

30

- t<sub>1/2Z</sub>

Det var ikke muligt at beregne  $t_{1/2Z}$ -værdier for oxymorfon for alle individerne med konfidens, fordi koncentration i plasmaerne i slutdelen af profilerne ikke altid approksimerede en lige linie, når den blev plottet ind på en semilogaritmisk skala. De gennemsnitlige værdier blev baseret på tal fra individer, som rangerede fra 9 for 2 x OXN 20/10 tabletter til 14 for 4 x OXN 10/5 tabletter. De gennemsnitlige  $t_{1/2Z}$ -værdier opnået for oxymorfon lå på mellem 10,66 t (2 x OXN 20/10) og 14,09 t (1 x OXN 40/20). Der var ingen statistiske forskelle mellem halveringstidsværdien for tabletterne med fast kombination og referenceproduktet, dog var halveringstidsværdien for 1 x OXN 40/20 statistisk længere end for de øvrige to styrker af tabletter med fast kombination.

- AUCINF

De gennemsnitlige AUCINF-værdier blev baseret på et lille antal individer for hver af behandlingerne. Der kunne kun beregnes AUCINF-værdier for individerne med en estimerbar  $t_{1/2Z}$ -værdi, og nogle af AUCINF-værdierne kunne ikke indrapporteres, fordi den ekstrapolerede portion af AUC udgjorde mere end 20 % af AUCINF-værdien. Tallene fra individer med rapporterbare AUCINF-værdier rangerede fra 4 for 4 x OXN 10/5 tabletter og 1 x OXN 40/20 tabletter til 6 for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg.

De gennemsnitlige AUCINF-værdier rangerede mellem 11 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) og 18 ng.t/ml (1 x OXN 40/20). Der var utilstrækkelige data til, at der kunne foretages sammenligninger mellem behandlingerne eller beregne 90 % konfidensintervaller.

-  $C_{max}$

Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi på mellem 0,57 ng/ml (4 x OXN 10/5) og 0,72 ng/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

- 5 Hver af tabletterne med fast kombination tilvejebragte en lavere oxymorfon  $C_{max}$  i forhold til referencebehandlingen. De 90 % -konfidensintervaller, som associeredes med  $C_{max}$ -forholdene, som sammenlignede tabletterne med fast kombination med referenceprodukterne, lå alle under den nedre grænse for acceptbarhed for bioækvivalens.

10

Hver af tabletterne med fast kombination tilvejebragte en ækvivalent oxymorfon  $C_{max}$  i forhold til hinanden. Samtlige de  $C_{max}$ , som sammenlignede tabletterne med fast kombination, havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænsen på 80-125 % for acceptbarhed for bioækvivalens.

15

-  $t_{max}$

Median- $t_{max}$ -værdierne for alle behandlingerne var 2 timer. Der var ingen signifikant forskel mellem median- $t_{max}$ -værdierne for nogen af behandlingerne.

20

- oxymorfon:oxycodon AUCt-forhold

De gennemsnitlige oxymorfon:oxycodon AUCt-forhold var 0,02 for samtlige

25

- oxymorfon:oxycodon AUCINF-forhold

De gennemsnitlige oxymorfon:oxycodon AUCINF-forhold rangerede fra 0,02 (2 x OXN 20/10) til 0,03 (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

5 g) Noroxymorfonresultater

- AUCt

De for noroxymorfon opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behand-  
10 linge imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-  
værdi på mellem 97 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg)  
og 104 ng.t/ml (4 x OXN 10/5).

Med hensyn til AUCt tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination  
15 en ækvivalent tilgængelighed af noroxymorfon i forhold til referencebehand-  
lingen og i forhold til hinanden. Hver af bioækvivalensberegningerne havde  
90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80-125 % for ac-  
cepterbarhed for bioækvivalens.

20 - t1/2Z

De for noroxymorfon opnåede t1/2Z-værdier var konsistente behandlingerne  
imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig t1/2Z-værdi på mel-  
lem 10,04 t (2 x OXN 20/10) og 10,82 (4 x OXN 10/5). Der var ingen statisti-  
25 ske forskelle mellem t1/2Z-værdierne for behandlingerne for nogen af de  
sammenligninger, der blev foretaget.

- AUCINF

30 De for noroxymorfon opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente be-  
handlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AU-

CINF-værdi på mellem 101 ng.t/ml (2 x OXN 20/10) og 108 ng./ml (4 x OXN 10/5).

5 Med hensyn til AUCINF tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af noroxymorfon i forhold til referencebehandlingen og til hinanden. Samtlige beregninger af relativ biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, der gælder for acceptbarheden for bioækvivalens.

10 -  $C_{max}$

De for noroxymorfon opnåede  $C_{max}$ -værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi på mellem 4,90 ng/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) og 5,36 ng/ml  
15 (4 x OXN 10/5).

$C_{max}$ -forholdene, der sammenlignede tabletterne med fast kombination med referenceproduktet, rangerede fra 97,8 % til 108,9 % og hver havde 90 % - konfidensintervaller, som lå inden for grænsen på 80-125 %. Når tabletterne  
20 med fast kombination sammenlignedes med hinanden, havde 4 x OXN 10/5 tabletterne vs. 2 x OXN 20/10 tabletterne et 90 % -konfidensinterval, som lå uden for den øvre grænse for acceptbarhed for bioækvivalens. De øvrige sammenligninger mellem tabletterne med fast kombination havde 90 % - konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gælder  
25 for acceptbarheden for bioækvivalens.

-  $t_{max}$

Median- $t_{max}$ -værdierne for behandlingerne rangerede fra 4 t til 5 t. Der var  
30 ingen signifikant forskel mellem median- $t_{max}$ -værdierne for nogen af behandlingerne.



- Noroxymorfon:oxycodon AUCt-forhold

5 De gennemsnitlige noroxymorfon:oxycodon AUCt-forhold rangerede fra 0,20 (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) til 0,23 (4 x OXN 10/5).

- Noroxymorfon:oxycodon AUCINF-forhold

10 De gennemsnitlige noroxymorfon:oxycodon AUCINF-forhold rangerede fra 0,21 (2 x OXN 20/10 og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg) til 0,24 (4 x OXN 10/5).

h) 6 $\beta$ -naloxolresultater

15

- AUCt

De for 6 $\beta$ -naloxol opnåede AUCt-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCt-værdi på mellem 12 ng.t/ml (2 x OXN 20/10) og 14 ng.t/ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).

Med hensyn til AUCt tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af 6 $\beta$ -naloxol i forhold til referencebehandlingen og i forhold til hinanden. Hver af bioækvivalensberegningerne havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80-125 % for acceptbarhed for bioækvivalens.

30

- t<sub>1/2Z</sub>

De for 6 $\beta$ -naloxol opnåede t<sub>1/2Z</sub>-værdier var konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig t<sub>1/2Z</sub>-værdi på mellem 14,37 t (2 x OXN 20/10) og 15,87 t (1 x OXN 40/20). Der var ingen statistiske forskelle mellem t<sub>1/2Z</sub>-værdierne for behandlingerne for nogen af de  
5 sammenligninger, der blev foretaget.

- AUCINF

De for 6 $\beta$ -naloxol opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig AUCINF-værdi på mellem 13 ng.t/ml (4 x OXN 10/5) og 15 ng./ml (2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg).  
10

Med hensyn til AUCINF tilvejebragte hver af tabletterne med fast kombination en ækvivalent tilgængelighed af 6 $\beta$ -naloxol i forhold til referencebehandlingen og til hinanden. Samtlige beregninger af relativ biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser p 80-125 %, der gjaldt for accepterbarheden for bioækvivalens.  
15

20 - C<sub>max</sub>

De for 6 $\beta$ -naloxol opnåede C<sub>max</sub>-værdier rangerede mellem 0,39 ng/ml (4 x OXN 10/5) og 0,47 ng/ml (1 x OXN 40/20).

Når tabletterne med fast kombination sammenlignedes med referenceproduktet, havde 1 x OXN 40/20 tabletten vs. 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 et 90 % -konfidensinterval, som lå over den øvre grænse for accepterbarhed for bioækvivalens. Når tabletterne med fast kombination sammenlignedes med hinanden, havde 4 x OXN 10/5 tabletterne vs. 1 x OXN 40/20  
25 tablet og 2 x OXN 20/10 tabletterne vs. 1 x OXN 20/10 tabletterne begge et  
30 90 % -konfidensinterval, som var en smule under den nedre grænse for ac-

cepterbarhed for bioækvivalens. De øvrige sammenligninger havde 90 % - konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarheden for bioækvivalens.

5 -  $t_{max}$

Median- $t_{max}$ -værdierne for behandlingerne rangerede fra 0,5 t (2 x OXN 20/10) til 8 t (1 x OXN 40/20) og for hver behandling bestod de af en lang række individuelle  $t_{max}$ -værdier, som udgjorde medianværdierne. Median- $t_{max}$ -værdierne for 2 x OXN 20/10 tabletterne var signifikant lavere end for 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg. Der var ikke andre betydelige forskelle mellem median- $t_{max}$ -værdierne for de resterende behandlinger.

15 -  $6\beta$ -naloxol:naloxon AUCt-forhold

De gennemsnitlige  $6\beta$ -naloxol:naloxon AUCt-forhold rangerede fra 21,60 (2 x OXN 20/10) til 24,73 (1 x OXN 40/20).

20 -  $6\beta$ -naloxol:naloxon AUCINF-forhold

Manglen på AUCINF-estimer for naloxon betød, at de gennemsnitlige  $6\beta$ -naloxol:naloxon AUCINF-forhold kun kunne beregnes for 2 x OXN 20/10 tabletter. Disse tilvejebragte et gennemsnitligt  $6\beta$ -naloxol:naloxon AUCINF-forhold på 9,79 baseret på data fra fem individer.

25

## 7. Klinisk farmakologi – diskussion og konklusioner

30 Lav oral biotilgængelighed forhindrer fuldstændig farmakokinetisk vurdering af naloxon. Dette bekræftedes, idet de lave koncentration i plasmaer betød, at det ikke var muligt at estimere AUCINF-værdier for naloxon for størstedelen af individerne. Naloxon-3-glucuronid var til stede i plasmaet i langt højere

koncentrationer, og der opnåedes AUCINF-estimater for naloxon-3-glucuronid for størstedelen af individerne. Konklusionerne for naloxonkomponenten for tabletterne med fast kombination baseredes på naloxon-3-glucuronid-parametre.

5

a) Oxycodon

Tidskurverne for gennemsnitlig koncentration i plasma af oxycodon for 2 x Oxygeic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg og tabletterne med fast kombination kunne næsten lægges oven på hinanden.

10

Der blev foretaget en vurdering af bioækvivalens for oxycodon. Hver af sammenligningerne af bioækvivalens havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens for Frelt-, Fre-  
15 IINF- og  $C_{max}$ -forholdene. Oxycodon-resultaterne tyder på, at hver af styrkerne af tabletterne med fast kombination var bioækvivalente, både i forhold til hinanden og også til Oxygesic givet sammen med naloxon CR tablet. Der var ingen statistiske forskelle mellem nogen af  $t_{max}$ - eller  $t_{1/2Z}$ -værdierne for nogen af behandlingerne, hvilket yderligere bekræftede ligheden mellem  
20 produkterne.

De koncentrationer af oxycodon i plasma, som opnåedes efter indgivelse af referenceproduktet lignede de doseringsjusterede oxycodonkoncentrationer, som kunne iagttages efter indgivelse af OxyContin i en tidligere undersøgel-  
25 se. De gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for tabletterne med fast kombination var en smule lavere, men når disse sammenlignedes med referenceproduktet, havde  $C_{max}$ -forholdene konfidensintervaller, som lå inden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens.

30 b) Metabolit: parent AUCINF-forhold

Som forventet var de niveauer af noroxycodon, som kunne iagttages i plasma efter indgivelse af tabletterne med fast kombination og Oxygesic plus naloxon, tilsvarende de niveauer af oxycodon, som blev opnået, hvilket medførte noroxycodon:oxycodon AUCINF-forhold på ca. 0,9. Niveauerne af oxymorfon og noroxymorfon sammenlignet med oxycodon var langt lavere med AUCINF-forhold på ca. 0,02. Disse metabolit:parent AUCINF-forhold var konsistente gennem samtlige tabletter med fast kombination og referencebehandlingen.

10 c) Noroxycodon, oxymorfon og noroxymorfon

Noroxycodondataene bekræftede oxycodon-resultaterne. Hver af bioækvivalenssammenligningerne havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens for Frelt-, FrelINF- og  $C_{max}$ -forhold.

Der blev observeret forskelle mellem AUCt-værdierne for oxymorfon for 2 x OXN 20/10 vs. 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg og 2 x OXN 20/10 vs. 1 OXN 40/20, men disse forskelle var små, idet det kun var den nedre grænse af konfidensintervallet på 90 %, som lå uden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens. Tabletterne med fastkombination var bioækvivalente i forhold til hinanden med hensyn til  $C_{max}$ , men hver tilvejebragte en gennemsnitlig  $C_{max}$ -værdi, som lå mellem 80 % og 90 % af  $C_{max}$  for referenceproduktet.

Noroxymorfondata bekræftede også oxycodonresultaterne. Samtlige bortset fra en af sammenligningerne af bioækvivalens havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens for Frelt-, FrelINF- og  $C_{max}$ -forhold.

30 d) Naloxon

De gennemsnitlige koncentrationer i plasma af naloxon var lave, mindre end 0,1 ng/ml, og så ud til at være bifasede, med en anden top, som fandt sted ved 8 og 16 timer.

5

Om end samtlige individerne havde kvantificerbare naloxonkoncentrationer i plasma, var de individuelle personers naloxonkoncentrationer i plasma lave og stærkt variable. De observerede maksimale naloxonkoncentrationer i plasma var 0,07 til 0,08 ng/ml.

10

De farmakokinetiske profiler af naloxon fra tidligere undersøgelser undersøgte. I gennemsnit rangerede de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier fra disse undersøgelser – dosisjusteret til en enkelt dosis på 1 mg, mellem 4 og 15 pg/ml, hvilket bekræftede, at de lave koncentrationer i plasma af naloxon, som kunne iagttages her, var overensstemmende med de niveauer, som målt i tidligere undersøgelser.

15

Der blev foretaget en bioækvivalensvurdering for naloxon. Variabiliteten af naloxonkoncentrationerne i plasma tillod ikke et estimat for AUCINF- eller derfor frellNF-værdier. Estimatet for biotilgængelighed var baseret på Frelt-værdier. Hver af sammenligningerne af biotilgængelighed havde konfidensintervaller på 90 %, som lå inden for grænserne for acceptbarhed for bioækvivalens. De gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for naloxon var sammenlignelige og fem ud af de seks sammenligninger af biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som opfyldte kriterierne for bioækvivalens.

20

25

$T_{max}$ - og  $t_{1/2Z}$ -værdierne for behandlingerne var variable, men der var ingen betydelige forskelle mellem nogen af behandlingerne for så vidt angår disse to parametre.

30

Som forventet var niveauerne af naloxon-3-glucuronid set i plasmaet efter indgivelse af tabletterne med fast kombination og Oxygesic plus naloxon meget større end de niveauer, som opnåedes, for naloxon, hvilket resulterede i naloxon-3-glucuronid:naloxon AUCt-forhold på ca. 900. 6 $\beta$ -naloxol målt

5 også i højere mængder end naloxon, hvilket resulterede i 6 $\beta$ -naloxol:naloxon-forhold på ca. 22. Disse metabolit:parent AUCt-forhold var konsistente for alle tabletterne med fast kombination og referencebehandlingen.

e) Naloxon-3-glucuronid

10

De gennemsnitlige plasmaniveauer af naloxon-3-glucuronid var højere end naloxon, og det var muligt at foretage en vurdering af biotilgængelighed baseret på FrelINF-værdier.

15 Der blev lavet en vurdering af bioækvivalens for naloxon-3-glucuronid. Hver af sammenligningerne af bioækvivalens havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens for Frelt-, FrelINF- og  $C_{max}$ -forhold. Naloxon-3-glucuronid-resultaterne indikerede, at hver af styrkerne af tabletterne med fast kombination var bioækvivalente i

20 forhold til hinanden og til Oxygesic plus naloxon. Der var ingen statistiske forskelle mellem nogen af  $t_{max}$ - eller  $t_{1/2Z}$ -værdierne for nogen af behandlingerne, hvilket yderligere bekræftede ligheden mellem produkterne.

f) 6 $\beta$ -naloxol

25

6 $\beta$ -naloxol-dataene bekræftede resultaterne for naloxon og naloxon-3-glucuronid. For de fleste af sammenligningerne kunne der ikke iagttages nogen betydelig forskel mellem behandlingerne, og for så vidt angår sammenligningerne af bioækvivalens lå de fleste af 90 % konfidensintervallerne inden

30 for grænserne for accepterbarhed for bioækvivalens. Der var små forskelle mellem  $C_{max}$ -værdierne for produkterne med fast kombination og variabilitet

ten af  $t_{max}$ -dataene førte til en betydelig forskel mellem 2 x OXN 20/10 tabletter og 2 x Oxygesic 20 mg & 2 x naloxon CR 10 mg.

## 8. Konklusion

5

Resultaterne bekræfter udskifteligheden af tabletterne med fast kombination på tværs af de forskellige doser, der indgives. Dette understøttes af de sammenligninger af biotilgængelighed, som blev foretaget mellem behandlingerne; hver af 90 % konfidensintervallerne for forholdet mellem populationsgeometriske gennemsnit (test vs. reference) for AUCINF og  $C_{max}$  for oxycodon og naloxon, faldt inden for 80 % til 125 %. Tabletterne med fast kombination vist også at være bioækvivalente i forhold til oxygesic givet sammen med naloxon CR tablet.

10

15

Disse data har også vist, at tilgængeligheden af oxycodon fra tabletterne med fast kombination ligner det, der ville kunne forventes fra oxycodon indgivet alene, hvilket tyder på, at biotilgængeligheden af oxycodon ikke er påvirket af den samtidige indgivelse af naloxon.

20

Således kan resultaterne opsummeres som følger:

- For så vidt angår oxycodon og naloxon-3-glucuronid er hver af styrkerne af tabletterne med fast kombination indbyrdes udskiftelige.
- Tabletterne med fast kombination viste sig også at være bioækvivalente i forhold til Oxygesic® + naloxon CR.

25

- Der var ingen forskel i indtræffen af behandlings-opdukkende uønskede hændelser mellem oxycodon og naloxon indgivet som en fast OXN-kombination, og oxycodon og naloxon indgivet som åben kombination.

30

**Eksperiment 3: Indvirkning af mad på farmakokinetikken af oxycodon og naloxon**



## 1. Formål

Formålet med denne undersøgelse var at efterforske virkningen af et morgenmåltid med højt fedtindhold på biotilgængeligheden af oxycodon og naloxon (forudsat at naloxonkoncentrationerne og den farmakokinetiske metrik kan kvantificeres tilstrækkeligt), når det indgives som en tablet med fast kombination og forlænget afgivelse. Til dette formål undersøgte tabletter omfattende 40 mg oxycodon og 20 mg naloxon (OXN 40/20) 20 mg oxycodon og 10 mg naloxon (OXN 20/10).

## 2. Forsøgspopulation

I alt 28 raske individer blev randomiseret med henblik på at modtage studiemedicinen med det mål, at 24 individer ville gennemføre undersøgelsen og tilvejebringe valide farmakokinetiske data.

### *Inkluderingskriterier*

Individer, som inkluderedes i undersøgelsen, var de individer, der opfyldte samtlige nedenstående kriterier:

- mænd eller kvinder fra enhver etnisk gruppe; alder mellem 18 - 45 år;
- BMI inden for 19-29 kg/m<sup>2</sup>, og inden for vægtområdet 60-100 kg for så vidt angår mænd, og 55-90 kg for kvinder;
- Kvinder i den fødedygtige alder skal have anvendt en pålidelig præventionsform (f.eks. en intrauterin indretning [IUD], oralt indgivet prævention, barrieremetode). Post-menopausale kvinder skal have været postmenopausale i 1 år og i fravær af hormonerstatningsbehandling HRT have forhøjet serum follikelstimulerende hormon (FSH);

- Alment godt helbred, godtgjort ved fravær af signifikant anormale resultater i deres medicinske historie, ved fysisk undersøgelse, klinisk laboratorieundersøgelse, livstegn, og electrocardiogram (ECG). Livstegn (efter tre minutters hvile i liggende tilstand) skal ligge inden for følgende områder: legemstemperatur målt oralt mellem 35,0 – 38°C, systolisk blodtryk 90-140 mmHg, diastolisk blodtryk 50-90 mmHg, og puls 40-100 bpm. Blodtryk og puls blev taget igen efter 3 minutter i oprejst tilstand. Efter tre minutter oprejst efter liggende stilling bør der ikke ske et større fald end 20 mmHg i det systoliske tryk, 10 mmHg i diastolisk tryk og ikke mere end en 20 bpm stigning i puls.
- Villighed til at indtage al den mad, der leveres under undersøgelsen.
- Hvis det er relevant, skal individets egen læge have bekræftet inden for de seneste 12 måneder, at individet var egnet til at deltage i kliniske undersøgelser.

15

#### *Ekskluderingskriterier*

Individer, der udelukkedes fra undersøgelsen, var de individer, der opfyldte ethvert af nedenstående kriterier:

20

- Kvinder, der var gravide (som tilvejebragte en positiv  $\beta$ -hCG-graviditetstest) eller ammede.
- Udsættelse for studiemedikament eller placebo inden for tre måneder fra den første dosis af studiemedicinen.
- Enhver betydende sygdom inden for de 30 dage inden deres første dosis af studiemedicinen;
- Enhver klinisk betydelig anormalitet identificeret ved en præstudiescreening af medicinsk historie, fysisk undersøgelse eller laboratorieundersøgelse;
- Brug af enhver receptpligtig medicin (bortset fra HRT til postmenopausale kvinder og antikonceptionsmidler) i de 21 dage, eller

30

håndkøbsmedicin, herunder syrekontrollerende midler, vitaminer, urteprodukter og/eller mineralsupplementer i de 7 dage inden den første dosis af studiemedicinen;

- 5 Sikkerhedspopulationen omfattede samtlige individer, som modtog studiemedicinen og får mindst en post-dosis sikkerhedsvurdering.

Den fulde analysepopulation var den gruppe af individer, som havde en valid farmakokinetisk parameter metrik. For at have en valid farmakokinetisk parameter, må individerne ikke have haft opkastninger inden for 12 timer efter indgivelse af dosis.

- 10

De demografiske data vil fremgå af nedenstående tabel 27.

Tabel 27: Demografiske og andre udgangspunkt-karakteristika for individer: Fuld analysepopulation

	Mænd (A = 18)	Kvinder (A = 10)	Overordnet (A = 28)
5 Alder (År) A	18	10	28
	Gennemsnit(SD) 32,7 (6,04)	30,7 (6,29)	32,0 (6,09)
	Median 32	31	32
	Min, Max 25, 45	22, 39	22,45
10 Køn, A (%)			
	Mænd 18 (64)	Kvinder 10 (36)	
15 Race, A (%)			
	Kaukasisk 18 (100)	10 (100)	28 (100)
20 Kropsvægt(kg) A	18	10	28
	Gennemsnit (SD) 78,7(8,27)	64,2 (6,41)	73,5 (10,33)
	Median 78	66	73
	Min, Max 68, 98	55, 74	55, 98
25 Højde (cm) A	18	10	28
	Gennemsnit (SD) 179,8(5,36)	170,8 (4,87)	176,6 (6,72)
	Median 180	170	178
	Min, Max 169, 191	163, 178	163, 191
30 Kropsmasseindex (kg/m <sup>2</sup> ) A	18	10	28
	Gennemsnit (SD) 24,3 (1,90)	22,0 (1,36)	23,5 (2,05)
	Median 24	23	23
	Min, Max 22, 29	19, 23	19, 29

### 3. Studiedesign, forsøgsbehandling, dosis og indgivelsesmåde

#### *Anvendte præparater*

35

Der anvendtes de samme tabletter som i eksempel 2.

#### *Studiedesign*

40

Dette var en enkelt-dosis, open-label, firebehandlings, fireperiode, randomiseret krydsover-undersøgelse af raske mandlige og kvindelige individer.

Individerne tildelte hver af de fire behandlinger i overensstemmelse med en RAS-plan (Random Allocation Schedule – tilfældig tildeling). Der optrådte en mindst 7 dage lang udvaskningsperiode mellem doseringer i hver studieperiode. Individer mødte op til et screeningsbesøg inden for ~1 dag inden første doseringsdag (Dag 1). I løbet af hver studieperiode, mødte individerne frem på studiestedet dagen inden dosering (Dag -1). Den korrekte studiemedicin blev indgivet den følgende morgen (Dag 1) efter faste natten over på mindst 10 timer. Individer, der var randomiseret til at modtage behandling efter at have spist, indtog et FDA-standardiseret morgenmåltid med højt fedtindhold inden indgivelse af dosis. Det var ikke tilladt at indtage yderligere mad før fire timer efter indgivelse af dosis. Individer, som skulle modtage behandling fastende, fik ikke noget at spise før fire timer efter indgivelse af dosis.

Der blev taget farmakokinetiske blodprøver (6 ml) indtil 96 timer efter indgivelse af dosis. Efter indgivelse af dosis forblev individerne på studiestedet i 48 timer. Individerne vendte tilbage til studiestedet for at tilvejebringe blodprøver efter 72 og 96 timer.

Uønskede hændelser (AE) blev registreret under hele undersøgelsen. Individerne deltog i en post-studieevaluering 7-10 dage efter indgivelse af dosis ved studieperiode 4 eller 7-10 dage efter deres sidste dosis i det tilfælde, at de forlod undersøgelsen.

Der gives et overblik over behandlingsplanen i fig. 29.

#### *Indgivne behandlinger*

De i undersøgelsen givne behandlinger angives nedenfor.

A = 1 tablet OXN 40/20, bospist

B = 1 tablet OXN 10/5, bospist

C = 1 tablet OXN, 40/20, fastende

D = 1 tablet OXN, 10/5, fastende.

#### 4. Undersøgte parametre

5

De primære parametre ansås for at være farmakokinetiske parametre og sikkerhedsparametre.

##### 4.1 Farmakokinetiske parametre

10

##### *Målinger af medikamentkoncentration*

15 Blodprøver (6 ml) til at bestemme oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6 $\beta$ -naloxol, naloxon-3-glucuronid og 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid-koncentrationene blev taget fra hvert individ i løbet af hver af de fire studieperioder ifølge nedenstående:

20 Umiddelbart inden dosering og derefter 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 og 96 timer efter dosering (22 blodprøver pr. studieperiode).

##### *Farmakokinetiske parametre*

25 Følgende farmakokinetiske parametre beregnes ud fra koncentrationerne i plasma af oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6 $\beta$ -naloxol, naloxon-3-glucuronid og 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid:

- Område under plasmakoncentrationstidskurven, som beregnes til den sidste målbare koncentration (AUC<sub>t</sub>);
- 30 - Område under plasmakoncentrationstidskurven fra indgivelsestidspunktet til uendelighed (AUC<sub>INF</sub>);

- Maksimalt observeret koncentration i plasma ( $C_{max}$ );
  - Tidspunkt for maksimalt observeret koncentration i plasma ( $t_{max}$ );
  - Terminalfase-hastighedskonstant ( $\lambda_Z$ );
  - Tilsyneladende terminalfase-halveringstid ( $t_{1/2Z}$ );
- 5 - Metabolit:parent-forhold for såvel oxycodon og metabolitter som naloxon og metabolitter.

I fig 30 til 37 angives for oxycodon, noroxycodon, oxymorfon og naloxon-3-glucuronid AUC-værdier i ng.t/ml, og  $C_{max}$ -værdierne i ng/ml. For naloxon, 6 $\beta$ -naloxol og 6- $\beta$ -naloxol-3-glucuronid angives AUC-værdierne i pg.t/ml og  $C_{max}$ -værdierne i pg/ml.

#### *Farmakokinetiske analyser*

15 AUCt-værdierne blev beregnet under anvendelse af den lineære trapez-fremgangsmåde. Hvor det var muligt blev  $\lambda_Z$ -værdierne estimeret under anvendelse af de punkter, som bestemtes at ligge i den terminale log-lineære fase.  $T_{1/2Z}$ -værdierne bestemtes ud fra forholdet mellem  $\ln 2$  og  $\lambda_Z$ . Områderne under plasmakoncentrationstidskurverne mellem det sidst målte punkt og uendelighed beregnes ud fra forholdet mellem den endeligt observerede koncentration i plasma ( $C_{sidst}$ ) og  $\lambda_Z$ . Disse blev så lagt til AUCt for at give AUCINF.

25 Beregninger af farmakokinetiske parametre udførtes med WinNolin Enterprise Edition, Version 4.1.

Sikkerhedspopulationen anvendtes til at opsummere og grafisk vise data for koncentration i plasma. Koncentration i plasmasdata for hver analyt (oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6 $\beta$ -naloxol, naloxon-30 3-glucuronid og 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid) opsummeredes som kontinuerte data efter tidspunkt og behandling og efter køn. Individuelle og gennemsnitli-

ge koncentration i plasmaer for hver analyt blev også plottet over tid for hver behandling.

Den fulde analysepopulation for farmakokinetiske metrikker anvendtes til at opsummere de farmakokinetiske metrikker. Farmakokinetiske metrikker (AUC<sub>t</sub>, t<sub>1/2Z</sub>, LambdaZ, AUC<sub>INF</sub>, C<sub>max</sub> og t<sub>max</sub>) for hver analyt blev opsummeret som kontinuerte data efter behandling og køn, hvor der var et minimum på fem individer for hvert køn. Farmakokinetiske prøver opnået fra individer, der ikke havde opkastninger inden for 12 timer efter indgivelse af dosis, anvendtes til at bestemme disse metrikker.

Log-transformerede data for AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>INF</sub> (hvis til rådighed), og C<sub>max</sub> blev analyseret ved anvendelse af en mixed-effekt lineær model med faste behandlingsbetingelser, -sekvens og -periode og en tilfældig betingelse for individ. Der antoges symmetri af forbindelsen. Behandlingspopulationens geometriske gennemsnit estimeredes ud fra behandlings LS Gennemsnit. Forhold for behandlingspopulations geometriske gennemsnit estimeredes fra Behandlings-LS-Gennemsnit. Forhold mellem behandlingspopulationens geometriske gennemsnit estimeredes ved at gøre forskellen (test-reference) eksponentiel mellem behandlingens mindste kvadratgennemsnit, og der beregnedes 90 % konfidensintervaller for forholdene.

Data for t<sub>max</sub>, LambdaZ og t<sub>1/2Z</sub> analyseredes ved anvendelse af en mixed-effekt lineær model med faste betingelser for behandling, sekvens og periode og en tilfældig betingelse for individet. Der antoges symmetri af forbindelse. Behandlingspopulationen estimeredes ved Behandlings-LS-Gennemsnit. Behandlingsforskelle og deres tilhørende 90 % konfidensintervaller beregnedes fra det mindste kvadratgennemsnit.

Følgende sammenligninger havde interesse:



## Behandling A vs. C:

Hvorfra den relative biotilgængelighed (Frelt, FrelINF) og  $C_{max}$ -forhold for samtlige analytter fra tabletten OXN 40/20 med fast kombination og forlænget afgivelse i bospist vs. fastende tilstand (det vil sige indvirkning af mad på OXN 40/20) blev estimeret.

## Behandling B vs. D:

Hvorfra den relative biotilgængelighed (Frelt, FrelINF) og  $C_{max}$ -forhold for samtlige analytter fra tabletten OXN 10/5 med fast kombination og forlænget afgivelse i bospist vs. fastende tilstand (det vil sige indvirkning af mad på OXN 10/5) blev estimeret

Desuden blev forholdet mellem metabolit:parent for AUCt og hvor muligt AUCINF summeret under anvendelse af antal, gennemsnit, standard afvigelse, minimum og maksimum.

#### 4.2 Sikkerhedsvurderinger

Vurdering af sikkerhed udførtes for samtlige individer, der modtog studiemedicinen og fik mindst en post-dosis sikkerhedsvurdering (sikkerhedspopulationen). Samtlige sikkerhedsdata blev opregnet for individer i den i deri indgående population. Sikkerhedsvurderinger bestod af overvågning og registrering af samtlige uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser, regelmæssig overvågning af hæmatologi, blodkemi og urinværdier, regelmæssig måling af livstegn og ydelse ved fysiske undersøgelser, ECG og puls-goniometri.

#### *Uønskede hændelser*

En uønsket hændelse (AE) er en enhver ubehagelig medicinsk hændelse hos et individ, hvortil der indgives et farmaceutisk produkt, herunder placebo,

og som ikke nødvendigvis havde en årsagssammenhæng med behandlingen.

En uønsket hændelse være

5

- ethvert ugunstigt og utilsigtet tegn (herunder anormalt laboratorieresultat), symptom, eller sygdom, der midlertidigt opstod i forbindelse med anvendelse af et medicinsk produkt, uanset om det anses for at relatere sig til det medicinske produkt;

10

- enhver ny sygdom eller forværring af en eksisterende sygdom;
- enhver forværring i målinger af laboratorieværdi eller anden klinisk forsøg (f.eks. ECG eller røntgen), som ikke var påkrævet af protokollen, og som resulterede i symptomer, en ændring i behandling eller ophør af brug af studiemedikament.

15

Samtlige AEer, som opstod undervejs i undersøgelsen for individer, der modtog studiemedikamentet (startende fra at have underskrevet kvalificeret samtykke til syv dage efter individets sidste studiebesøg) blev indsamlet på AE-siden af CRF. For hver AE blev følgende information registreret:

20

- AE (f.eks. hovedpine)
- Starttidspunkt og dato
- Sluttidspunkt og dato
- Sværhedsgrad

25

- Hvilket tiltag taget med hensyn til studiemedicin
- Andre tiltag taget
- Relation til studiemedikament
- Resultat
- Alvor

30

En samlet gruppe af tegn og symptomer, der var resultatet af en enkelt årsag, skulle rapporteres som en enkelt uønsket hændelse (f.eks. feber, forhøjet WBC, hoste, anormal røntgen af brystkasse, osv. kunne alle indrapporteres som "lungebetændelse").

5

#### *Alvorlige uønskede hændelser*

En alvorlig uønsket hændelse (SAE) var enhver ubehagelig medicinsk hændelse, som ved enhver dosis:

10

- Medførte døden;
- Var livstruende;
- Krævede hospitalsindlæggelse af patient eller forlængelse af eksisterende hospitalsophold:

15

- Medførte vedvarende eller betydelig invalidering/funktionsudygtighed; eller
- Var en medfødt abnormitet/fødselsdefekt.

#### *Analyser af uønskede hændelser*

20

Uønskede hændelser, som indtraf efter underskrivelse af kvalificeret samtykke gennem samtlige faser af undersøgelsen indtil afsluttet undersøgelse, blev indsamlet på CRFer. Uønskede hændelser, som indtraf fra umiddelbart efter indgivelse af studiemedicin indtil syv dage efter den sidste dosis af studiemedicinen, blev også medtaget.

25

Uønskede hændelser klassificeredes i standardterminologi ud fra den ordrette beskrivelse (undersøgers ordvalg) ifølge MedDRA Coding Dictionary. AEer angives efter foretrukket betegnelse og grupperet inden for System Organ Class.

30

AEer blev opsummeret ved for hver behandlingsgruppe at fremlægge forekomsten af AEer. Forekomsten af AEer blev baseret på antallene og procentandelen af individer med AEer. Om end en MedDRA-betegnelse kan være blevet indrapporteret mere end en gang for et individ, blev individet kun  
5 talt med en gang i antallet af forekomster for den pågældende MedDRA-betegnelse.

Data for uønskede hændelser blev analyseret ved anvendelse af TESS-filosofien (Treatment-Emergent Signs and Symptoms ~ de under behandlingen  
10 opståede tegn og symptomer). Behandlingsopstående tegn og symptomer defineres som uønskede hændelser, der opstår under behandlingen og som ikke har været til stede inden behandlingen eller som genopstår under behandlingen, idet de var til stede ved basislinjen, men stoppede inden behandlingen, eller som tiltog i sværhed eller frekvens i forhold til tilstanden inden  
15 behandlingen. Kun behandlings-opstående uønskede hændelser fra undersøgelsen opsummeredes i denne rapport.

## 5. Resultater

### 20 *Farmakokinetiske parametre*

Farmakokinetiske parametre for oxycodon, naloxon-3-glucuronid og naloxon fremlægges på fig. 30 til 37.

### 25 *Oxycodonresultater*

- AUC<sub>t</sub>

De for oxycodon opnåede AUC<sub>t</sub>-værdier var konsistente både mellem de to  
30 OXN 10/5 behandlinger og mellem de to OXN 40/20 behandlinger. Indgivelse af OXN uanset i hvilken af de to styrker efter et måltid med højt fedtindhold

tilvejebragte en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til OXN givet efter faste natten over. Beregningerne af biotilgængelighed havde hver 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarheden for bioækvivalens.

5

-  $t_{1/2Z}$

De for oxycodon opnåede  $t_{1/2Z}$ -værdier fremstod konsistente behandlingerne imellem. Hver af behandlingerne havde en gennemsnitlig  $t_{1/2Z}$ -værdi på mellem 4,12 t (OXN 10/5 fastende) og 5,10 t (OXN 40/20 fastende).

10

- AUCINF

De for oxycodon opnåede AUCINF-værdier var meget konsistente mellem både OXN 10/5 behandlingerne og OXN 40/20 behandlingerne. OXN indgivet efter et måltid med højt fedtindhold tilvejebragte en ækvivalent biotilgængelighed mellem oxycodon og OXN indgivet efter faste natten over, både for styrken OXN 10/5 og for styrken OXN 40/20. Beregningerne af biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarhed for bioækvivalens.

15

20

-  $C_{max}$

Mad øgede de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for oxycodon, som kunne iagttages, med ca. 24 % for OXN 10/5 og OXN 40/20.

25

$T_{max}$

Median  $t_{max}$ -værdierne for hver af behandlingerne rangerede fra 2,5 ti (OXN 40/20 fastende) til 3,5 t (OXN 10/5 bespist). Median  $t_{max}$  for OXN 40/20 fastende var numerisk lavere end median  $t_{max}$  for OXN 40/20 fastende, idet 90 % konfidensintervallet for forskellen mellem OXN 40/20 bespist og OXN

30

40/20 fastende var 0,35 til 2,17. 90 % konfidensintervallet for forskellen mellem OXN 10/5 bispist og OXN 10/5 fastende var -0,61 til 1,11.

*Noroxycodon-, oxymorfon- og noroxymorfon-resultater*

5

Noroxycodon- og noroxymorfon-data understøttede de observationer, som gjordes for oxycodondataene.

10 Oxymorfon-dataene var variable for sammenligningerne mellem AUC og  $C_{max}$ .

AUCt-forhold mellem noroxycodon:oxycodon

15 De gennemsnitlige AUCt-forhold mellem noroxycodon:oxycodon rangerede mellem 0,66 (OXN 10/5 bispist) og 0,91 (OXN 40/20 fastende).

AUCINF-forhold mellem noroxycodon:oxycodon

20 De gennemsnitlige AUCINF-forhold mellem noroxycodon:oxycodon rangerede mellem 0,66 (OXN 10/5 bispist) og 0,91 (OXN 40/20 fastende).

AUCt-forhold mellem oxymorfon:oxycodon

25 De gennemsnitlige AUCt-forhold mellem oxymorfon:oxycodon rangerede mellem 0,01 (OXN 10/5 fastende og bispist) og 0,02 (OXN 40/20 fastende og bispist).

AUCINF-forhold mellem oxymorfon:oxycodon

30 Manglen på AUCINF-estimer for oxymorfon betød, at de gennemsnitlige forhold mellem oxymorfon:oxycodon kun kunne beregnes for OXN 40/20 be-

spist. Denne behandling tilvejebragte et gennemsnitligt oxymorfon:oxycodon-forhold på 0,02 baseret på data fra ti individer.

AUCt-forhold mellem noroxymorfon:oxycodon

5

De gennemsnitlige AUCt-forhold mellem noroxymorfon:oxycodon rangerede mellem 0,20 (OXN 10/5 bespist) og 0,28 (OXN 40/20 fastende).

AUCINF-forhold mellem noroxymorfon:oxycodon

10

De gennemsnitlige AUCINF-forhold mellem noroxymorfon:oxycodon rangerede mellem 0,22 (OXN 10/5 bespist) og 0,29 (OXN 40/20 fastende).

*Naloxon-3-glucuronid-resultater*

15

- AUCt

De for naloxon-3-glucuronid opnåede AUCt-værdier var konsistente både mellem de to OXN 10/5 behandlinger og mellem de to OXN 40/20 behandlinger. Indgivelse af OXN, uanset i hvilken af de to styrker efter et måltid med højt fedtindhold tilvejebragte en ækvivalent tilgængelighed af naloxon-3-glucuronid i forhold til OXN givet efter faste natten over. Beregningerne af biotilgængelighed havde hver 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarheden for bioækvivalens.

25

- t<sub>1/2Z</sub>

De for naloxon-3-glucuronid opnåede t<sub>1/2Z</sub>-værdier fremstod konsistente mellem OXN 40/20 fastende og OXN 40/20 bespist (7,7 henholdsvis 7,4). Den gennemsnitlige naloxon-3-glucuronid t<sub>1/2Z</sub>-værdi på for OXN 10/5 fastende (9,1 t) fremstod højere end for de øvrige behandlinger. OXN 10/5 be-

30

spist havde en gennemsnitlig naloxon-3-glucuronid  $t_{1/2Z}$ -værdi, som modsvarende OXN 40/20.

- AUCINF

5

De for naloxon-3-glucuronid opnåede AUCINF-værdier var konsistente mellem både OXN 10/5 behandlingerne og OXN 40/20 behandlingerne. OXN af begge styrker indgivet efter et måltid med højt fedtindhold tilvejebragte en ækvivalent biotilgængelighed mellem naloxon-3-glucuronid og OXN indgivet efter faste natten over. Beregningerne af biotilgængelighed havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarhed for bioækvivalens.

15 -  $C_{max}$   
Mad øgede ikke de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for naloxon-3-glucuronid, som kunne iagttages for enten OXN 10/5 eller OXN 40/20.  $C_{max}$ -forholdene, som sammenlignede OXN bespist med OXN fastende havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80-125 %, som gjaldt for accepterbarhed for bioækvivalens.

20

$T_{max}$

Median  $t_{max}$ -værdierne for hver af behandlingerne rangerede fra 0,5 t (OXN 40/20 fastende) til 2,5 t (OXN 40/20 bespist). Som for oxycodon så det ud til, at mad øgede median  $t_{max}$ -værdierne både for OXN 10/5 og for OXN 40/20. 90 % konfidensintervallet for forskellen mellem OXN 10/5 bespist og OXN 10/5 fastende var 0,52 – 2,02. 90 % konfidensintervallet for forskellen mellem OXN 40/20 bespist og OXN 40/20 var 1,13 – 2,70.

30 *Naloxon-, 6 $\beta$ -naloxol- og 6 $\beta$ -naloxol-3/6-glucuronid-resultater*



Naloxonkoncentrationer var som forventet lave og derfor understøttede naloxonresultaterne ikke en fuld farmakokinetisk vurdering. Variabiliteten i data vedrørende koncentration i plasma førte til beregninger af biotilgængelighed med 90 % konfidensintervaller, som var meget brede.

5

Data vedrørende naloxon i plasma understøttede ikke estimatet af  $\lambda_z$ -værdier for de fleste individers vedkommende. Derfor var det ikke muligt at ekstrapolere kurverne over naloxon i plasma for at tilvejebringe AUCINF-værdier. Manglen på AUCINF-estimer for naloxon betød, at metabolit:parent AUCINF-forhold ikke kunne beregnes for OXN 10/5 hverken fastende eller bespist.

10

Data for 6 $\beta$ -naloxol var også variable, 90 % konfidensintervallerne for de fleste af de sammenligninger, som havde interesse, lå uden for grænserne på 80-125 %, som gjaldt for acceptbarheden for bioækvivalens.

15

Dataene for 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid understøttede de observationer, som blev gjort for dataene for naloxon-3-glucuronid til AUCt- og AUCINF-sammenligningerne. Mad forårsagede en stigning i de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid, idet de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for 6 $\beta$ -naloxol-3-glucuronid var 35 til 42 % højere i nærvær af mad.

20

- AUCt-forhold for naloxon-3-glucuronid:naloxon

De gennemsnitlige AUCt-forhold mellem naloxon-3-glucuronid:naloxon rangerede fra 910 (OXN 40/20 bespist) til 5091 (OXN 10/5 fastende).

25

AUCINF-forhold mellem naloxon-3-glucuronid:naloxon

De gennemsnitlige AUCINF-forhold for naloxon-3-glucuronid:naloxon lå på 360 for OXN 40/20 fastende, baseret på data fra tre individer, og 614 for OXN 40/20 fastende, baseret på data fra seks individer.

5 - AUCt-forhold for 6 $\beta$ -naloxol:naloxon

De gennemsnitlige AUCt-forhold for 6 $\beta$ -naloxol:naloxon rangerede mellem 17,9 (OXN 40/20 ikke fastende) og 99,7 (OXN 10/5 fastende).

10 - AUCINF-forhold for 6 $\beta$ -naloxol:naloxon

De gennemsnitlige AUCINF-forhold for 6 $\beta$ -naloxol:naloxon lå på 7,4 for OXN 40/20 fastende, baseret på data fra tre individer, og 13,5 for OXN 40/20 bispist, baseret på data fra fem individer.

15

- AUCt-forhold for 6 $\beta$ -naloxol-3/6-glucuronid:naloxon

De gennemsnitlige AUCt-forhold for 6 $\beta$ -naloxol-3/6-glucuronid:naloxon rangerede fra 790 (OXN 40/20 ikke fastende) til 5091 (OXN 20/5 fastende).

20

- AUCINF-forhold for 6 $\beta$ -naloxol-3/6-glucuronid:naloxon

De gennemsnitlige AUCINF-forhold for 6 $\beta$ -naloxol-3/6-glucuronid:naloxon rangerede fra 302 for OXN 40/20 fastende baseret på data fra 3 individer) til 623 for OXN 20/5 bispist baseret på data fra fem individer.

25

*Sikkerhed*

Et individ oplevede SAE i form af akut laryngitis og dyspnoea undervejs i OXN 10/5 fasteperioden. Studiemedikamentet blev standset og individet

30

stoppede, men kom sig fuldstændigt efter hændelserne, som ikke ansås for at være relateret til studiemedikamentet.

5 Kvalme, træthed og hovedpine udgjorde de hyppigst indrapporterede AEer undervejs i behandlingerne.

## 6. Konklusioner

### *Diskussion af klinisk farmakologi*

10

Det forudsås, at lav oral biotilgængelighed ville forhindre fuldstændig farmakokinetisk vurdering af naloxon. Dette bekræftedes, idet de lave koncentrationer i plasmaer betød, at det ikke var muligt at estimere AUCINF-værdier for naloxon for de fleste af individernes vedkommende. Naloxon-3-glucuronid var til stede i plasma i langt højere koncentrationer, og AUCINF-estimer blev opnået for naloxon-3-glucuronid for størstedelen af individerne. Konklusionerne for naloxon-komponenten af tabletterne med fast kombination baseredes på naloxon-3-glucuronid-parametre.

20

Mad så ikke ud til at påvirke tilgængeligheden af oxycodon uanset om det var den ene eller den anden styrke af OXN, idet ækvivalente mængder af oxycodon var tilgængelige fra OXN, når dette blev indgivet enten efter faste natten over eller efter et morgenmåltid med højt fedtindhold.

25

Indgivelse af OXN efter et morgenmåltid med højt fedtindhold øgede de gennemsnitligt observerede  $C_{max}$ -værdier en smule for begge styrker af OXN. Undersøgelse af de gennemsnitlige plasmaprofiler viser imidlertid, at denne forskel var numerisk lille og at den sandsynligvis ikke var klinisk signifikant for hverken den ene eller den anden styrke af OXN.

30

Mad havde ingen virkning på oxycodons halveringstid. Den gennemsnitlige halveringstid for oxycodon var tilsvarende den for OXN indgivet efter faste natten over eller et morgenmåltid med højt fedtindhold, og var overensstemmende med de oxycodon-halveringstider, som tidligere er registreret.

5

Dataene vedrørende noroxycodon og noroxymorfon understøttede de observationer, som gjordes for oxycodondataene.

10 Det så ikke ud til, at mad påvirkede biotilgængeligheden af naloxon-3-glucuronid fra nogen af styrkerne af OXY, idet der var ækvivalente mængder af naloxon-3-glucuronid til rådighed fra OXN, uanset om det blev indgivet efter faste natten over eller efter et morgenmåltid med højt fedtindhold.

15 Indgivelse af OXN efter et morgenmåltid med højt fedtindhold påvirkede ikke den gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi for naloxon-3-glucuronid for nogen af styrkerne af OXN. De 90 % konfidensintervaller, som associeredes med  $C_{max}$ -forholdene lå inden for grænserne på 80-125 %, som gjaldt for bioækvivalens.

20 Der var en vis variabilitet i naloxon-3-glucuronid  $t_{1/2z}$ - og  $t_{max}$ -værdierne for OXN bispist sammenlignet med OXN fastende, men de forskelle, som kunne iagttages, var små og havde sandsynligvis ingen klinisk betydning.

25 Data for naloxon og  $6\beta$ -naloxon i plasma var variable og understøttede ikke de observationer, som gjordes for naloxon-3-glucuronid. De data, som registreredes for  $6\beta$ -naloxol-3-glucuronid, var mere konsistente med naloxon-3-glucuronid, bortset fra at indgivelse af OXN efter et morgenmåltid med højt fedtindhold øgede den gennemsnitligt observerede  $C_{max}$  signifikant sammenlignet med indgivelse efter faste natten over.

30

*Sikkerhed*

Mad så ikke ud til at påvirke forekomsten af AE og gav ikke anledning til sikkerhedsovervejelser.

5 7. Resumé

- Indgivelse af OXN 40/20 og OXN 10/5 efter et morgenmåltid med højt fedtindhold havde ingen indvirkning på biotilgængeligheden af oxycodon eller naloxon-3-glucuronid sammenlignet med indgivelse af OXN 10  
10 40/20 og OXN 1015 efter faste.
- Forekomsten af mad ændrede ikke den gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi for naloxon-3-glucuronid og forøgede den gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdi for oxycodon en smule, om end dette ikke anses for at være klinisk signifikant.

15

**Eksperiment 4: Indvirkning af naloxon på analgesisk effektivitet**

1. Formål

20

Formålet med denne undersøgelse var at vurdere, hvorvidt og i hvilken udstrækning naloxondepottabletter (5 mg, 15 mg og 45 mg) vil blokere de opioide agonist-egenskaber af oxycodon 20 mg hos raske (normale) frivillige.

25 Undersøgelsen var således udformet til at tilvejebringe bevis for et dosisforhold mellem naloxon og oxycodon, som udøver tilstrækkelig analgesisk aktivitet. Dataene skulle understøtte udviklingen af et kombinationsprodukt af oxycodon- og naloxon-tabletter med forlænget afgivelse.

30 2. Testpopulation

*Udvælgelse af studiepopulation*

I alt 21 raske mandlige og kvindelige individer randomiseredes. De, der faldt fra, blev erstattet, med det mål at 20 individer (10 mænd, 10 kvinder) ville gennemføre undersøgelsen og tilvejebringe valide farmakodynamiske og farmakokinetiske data.

*Inkluderingskriterier*

- 10 Individer, som deltog i undersøgelsen, var de, der opfyldte samtlige nedenstående kriterier:
- Individer inden for aldersgruppen 21 til 45 år;
  - Kvinder i den fødedygtige alder skal fremvise en negativ urin-graviditetsprøve ved screening;
  - 15 • Normal legemsvægt i forhold til højde ifølge Broca:  $Vægt (kg)/(Højde[cm] - 100 = 0,8 \text{ til } 1,2)$ ;
  - Fri for betydelige unormale resultater som bestemt ved historien ved basislinjen, fysisk undersøgelse, livstegn (blodtryk, hjerterefrekvens),
  - 20 • Villighed til at følge protokollkravene vist ved skriftligt, kvalificeret samtykke.

*Ekskluderingskriterier*

- 25 De individer, som var udelukket fra undersøgelsen, var de, der opfyldte ethvert af følgende kriterier:
- Enhver historie om overfølsomhed over for oxycodon, naloxon, psykotropiske eller hypnotiske medikamenter;
  - 30 • En historie om stof- eller alkoholmisbrug, positiv urinmedikamentscreening inden undersøgelsen;

- Historie om opioidbrug de seneste tre måneder;
- Enhver medicinsk eller kirurgisk tilstand, som i betydelig grad vil kunne interferere med mavetarmkanals-absorption, distribution, stofskiftet eller udsondring af reference- eller studiemedikamentet. Herunder enhver historie om alvorlig sygdom i mavetarmkanalen, leveren, nyrerne og/eller de bloddannende organer,
- 5
- Historie om kardiovaskulær, pulmonal, neurologisk, endokrin eller psykiatrisk sygdom;
- Historie med hyppig kvalme eller opkastninger uanset ætiologi;
- 10
- Deltagelse i en klinisk medikamentundersøgelse de seneste 60 dage;
- Enhver betydende sygdom de seneste fire uger inden indtræden i undersøgelsen;
- Anvendelse af enhver medicin (bortset fra oralt indgiven antikonception) de seneste syv dage inden undersøgelsen indledes eller i løbet af undersøgelsen;
- 15
- Nægtelse af at afholde sig fra at indtage mad seks timer inden og syv timer efter indgivelse af studiemedikamentet;
- For højt indtag af alkohol (>mere end 21 enheder pr. uge af øl og stærk spiritus eller ækvivalent i andre former);
- 20
- Indtag af alkoholiske drikke de sidste 24 timer inden indgivelse af første dosis;
- Blod eller blodprodukter doneret de sidste 90 dage inden indgivelse af studiemedikamentet; en hvilken som helst kontraindikation i forhold til blodprøvetagning.

25

Nedenstående tabel 28 opsummerer de demografiske karakteristika efter køn.

Tabel 28: Demografiske data og andre basislinjekarakteristika for individer: sikkerhedspopulation

	Hankøn (A = 10)	Hunkøn (A = 11)	Overordnet (A = 21)
5			
	Karakteristika		
	Alder (å)		
	Gennemsnit $\pm$ SD	25,7 $\pm$ 2,41	28,9 $\pm$ 4,97
	Interval (min, max)	22,29	23,37
			27,4 $\pm$ 4,20
			22,37
10	Højde (cm)		
	Gennemsnit $\pm$ SD	182,4 $\pm$ 5,38	170,1 $\pm$ 3,73
	Interval (min, max)	170,189	162,174
			176,0 $\pm$ 7,72
			162,189
	Vægt (kg)		
	Gennemsnit $\pm$ SD	78,8 $\pm$ 4,57	63,2 $\pm$ 5,00
	Interval (min, max)	73,86	56,75
			70,4 $\pm$ 9,04
			56,86
15	Kropsmasseindex (kg/m <sup>2</sup> )		
	Gennemsnit $\pm$ SD	23,6 $\pm$ 2,14	21,9 $\pm$ 1,89
	Interval (min, max)	21,26	19,27
			22,7 $\pm$ 2,16
			19,27

20 Der var ingen betydelige forskelle mellem demografiske karakteristika eller basislinjekarakteristika mellem mandlige og kvindelige individer i sikkerhedspopulationen ved basislinjen. Kvindelige individer var generelt lavere og lettere end mandlige individer og havde et lavere BMI. I det denne undersøgelse havde krydsover-udformning var der ingen demografiske forskelle mellem

25 behandlingsgrupperne ved basislinjen.

### 3. Studiedesign, testbehandling, dosis og indgivelsesmetode

#### *Anvendte præparater*

30

Der anvendtes de samme præparater som i eksempel 1.

#### *Studiedesign*

35

Dette var en enkeltsteds-, enkelt dosis-, dobbeltblind, placebo-styret, 5-behandlings-, 5-periodes-, randomiseret, balanceret krydsover-undersøgelse af raske, voksne mandlige og kvindelige individer. Den udførtes med henblik på at evaluere dosisforholdet mellem naloxon og oxycodon, hvori oxycodon



stadig udøver tilstrækkelig analgesisk aktivitet. Individene allokeredes hver af de fem behandlinger, der er beskrevet i synopsis, i henhold til en plan med tilfældig allokering (RAS). Der var en syvdages udvaskningsperiode.

5 Individene deltog i et screenings-besøg inden for tre uger før den første doseringsdag. I løbet af hver studieperiode blev individene checket ind på studiestedet mindst en time før indgivelse af dosis. De fik indgivet studiemedicinen og forblev så på studiestedet i 12 timer, med mindre de udviste nogen opioide virkninger eller andre resultater, som efter den studieansvarliges mening krævede forlænget ophold af individene på studiestedet. Individene 10 blev udskrevet efter at 12-timers blodprøven var taget og returnerede til studiestedet for at afgive 24-timers blodprøven. Dosering af testmedikamenter fandt sted efter en seks timers faste natten over, og patienterne forblev fastende indtil syv timer efter dosisindgivelse.

15

Der udførtes målinger af farmakodynamik, herunder smerterelaterede, fremkaldte potentialer (EEG), estimer af intensitet af fasiske/toniske smerter, EEG-baggrundsaktivitet, akustisk fremkaldte potentialer, samt sporingsevne under fasiske/tonisk smerte udførtes i løbet af de sidste 40 minutter inden dosisindgivelse og ved 1, 3 og 6 timer efter dosisindgivelse. Søgte symptomer 20 (træthed, kvalme, svimmelhed og søvnighed) vurderedes efter dosisindgivelse og ved 1, 2, 3, 4, 6, 8 og 12 timer efter dosis.

Individer deltog også i en post-studieevaluering efter afbrydelse af undersøgelsen eller efter dosering i studieperiode 5. 25

Fig. 38 viser udformningen af denne undersøgelse.

### *Behandlinger*

30

Følgende behandlingsplaner blev indgivet i henhold til en defineret RAS-plan (Random Allocation Schedule):

- 5 A = 1 tablet Oxycodon PR 20 mg + 1 tablet Naloxon PR 5 mg + 2 tabletter Naloxon placebo (Oxynal 20/5)
- B = 1 tablet Oxycodon PR 20 mg + 1 tablet Naloxon PR 15 mg + 2 tabletter Naloxon placebo (Oxynal 20/15)
- C = 1 tablet Oxycodone PR 20 mg + 3 tabletter Naloxon PR 15 mg (Oxynal 20/45)
- 10 D = 1 tablet Oxycodon PR 20 mg + 3 tabletter Naloxon placebo (Oxycodon PR)
- E = 1 tablet Oxycodon placebo + 3 tabletter Naloxon placebo (Placebo)

*Data om koncentration i plasma*

15

Farmakokinetiske blodprøver (9 ml) blev taget i 24 timer efter indgivelse af studiemedicinen i løbet af hver periode.

20 Blodprøver til at bestemme koncentrationerne af oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, noroxymorfon, naloxon, 6- $\beta$ -naloxol, naloxon-3-glucuronid og naloxolglucuronid blev taget for hvert individ i løbet af hver af de fem studieperioder umiddelbart inden dosering, og ved 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 og 24 timer efter dosering (10 blodprøver pr. studieperiode).

25 4. Effektivitetsparametre

4.1 Eksperimentel smertemodel

30 De analgesiske virkninger blev vurderet ved hjælp af en eksperimentel, humansmertemodel baseret på CSSEPs (Chemosomatosensory pain-related cortical potentials) og smertevurderinger efter specifik fasisk nociceptiv sti-

mulering af næseslimhinden med gasformig CO<sub>2</sub>. Desuden anvendtes der estimater af intensitet af tonisk smerte fremkaldt ved stimulation af næseslimhinden med tør luft ved styret strøm og temperatur.

- 5 Inden for den foreliggende smertemodel blev følgende brugt som indikatorer på analgesi:
- Post-behandlingsfald i smertevurdering og/eller
  - Postbehandlingsfald i amplituder af smerterelaterede, fremkaldte potentialer og/eller
- 10 • Postbehandlingsstigning i latenser for smerterelaterede, fremkaldte potentialer i forhold til værdierne før behandling.

Hver CO<sub>2</sub>-koncentration evalueredes separat.

- 15 Primære målparametre var smerterelaterede, udløste cerebralpotentialer:
1. Basis-til-top amplituder P1, N1 og P2, top-til-top amplituder P1 N1 og N1P2 af smerterelaterede, fremkaldte potentialer
  2. Latenser P1, N1 og P2 af smerterelaterede, fremkaldte potentialer
- 20 3. Intensitetsestimater af fasisk (CO<sub>2</sub>) smerte
4. Intensitetsestimater af tonisk smerte.

- Der gives en skematisk gengivelse af den eksperimentelle smertemodel i fig. 39. Undervejs i eksperimenterne blev individerne anbragt komfortabelt sid-
- 25 dende i et luftkonditioneret værelse. For at maskere kliklydene fra den kemiske stimulator, anvendtes der hvid støj på ca. 50 dB SPL.

- Efter smertefuld stimulering af næseslimhinden vurderede individerne intensiteten af den oplevede smerte ved hjælp af en visuel analog-skala. Samtidig
- 30 med stimuli blev EEG registreret fra fem positioner (Fz, Cz, Pz, C3, C4) og smerterelaterede, fremkaldte potentialer blev tilvejebragt.

*Tidsplan for en studiekonsultation*

I en øvekonsultation, som fandt sted inden for de seneste to uger, inden det  
5 faktiske eksperiment skulle finde sted, blev individerne gjort bekendt med  
forsøgsbetingelserne og –procedurerne. Især blev der trænet i en ånde-  
drætsteknik, som skulle hjælpe til med at undgå vejrtrækningsstrømning inde  
i næsekaviteten under stimuleringen (velopharyngeal lukning). Ellers kunne  
vejrtrækningsstrømningen have påvirket målingen af de fremkaldte potentia-  
10 ler og en undersøgelse af de temporale karakteristika ville have været umu-  
lig.

Analgesimetriske målinger blev udført over en periode på seks timer efter  
indgivelse af medikament. På hver studiedag blev der udført fire analgesime-  
15 triske konsultationer:

Konsultation 0: Udgangstidspunkt, umiddelbart inden indgivelse af studieme-  
dikamentet

Konsultationerne 1-3: 1, 3 og 6 timer efter indgivelse af studiemedikamentet.

20

En konsultation varede 36 minutter.

I de første 20 minutter, påførtes der 40 fasiske CO<sub>2</sub>-stimuli (20 stimuli ved en  
koncentration på 70 % og 20 ved en koncentration på 60 %, interstimulus-  
25 interval 30 sek.). Som svar på disse stimuli blev smerterelaterede potentialer  
og subjektive intensitetestimater registreret. Efterfølgende påførtes der tonisk  
smerte i 16 minutter, og individerne skulle klassificere intensiteten af den  
dumpe, brændende smerte.

30 *Fasisk, smertefuld stimulering af næseslimhinden*

CO<sub>2</sub>-stimuli blandedes i en konstant strømmende luftstrøm med styret temperatur (36,5°C) og luftfugtighed (80 % relativ fugtighed) indført i venstre næsebor (varighed af stimulus 200 ms, interstimulus interval 30 s). Som påvist i tidligere publikationer aktiverede præsentationen af CO<sub>2</sub>-stimuli ikke samtidig mekaniske eller termiske receptorer i næseslimhinden. Under intervaller mellem fasiske stimuli udførte individerne en enkel sporingsopgave på en video-skærm. Ved hjælp af et joystick skulle de holde en lille firkant inden for en større firkant, som bevægede sig tilfældigt rundt.

#### 10 *Tonisk, smertefuld stimulering af næseslimhinden*

Følgende perioden med fasisk stimulering blev der påført det højre næsebor tonisk, smertefuld stimulering ved hjælp af en tør luftstrøm med styret temperatur (32°C), strømning (8 l, \*min<sup>-1</sup>) og luftfugtighed (20 % relativ fugtighed) i 16 minutter.

#### 4.2 Farmakokinetiske parametre

Følgende farmakokinetiske parametre blev beregnet fra koncentrationen i plasma af oxycodon, noroxycodon, oxymorfon, naloxon, 6-β-naloxol, naloxon-3-glucuronid samt naloxol-glucuronid:

- Område under plasmakoncentrationstidskurven målt fra doseringstidspunktet til den sidst målbare koncentration (AUC<sub>t</sub>)
- Område under plasmakoncentrationstidskurven målt fra doseringstidspunktet til uendelighed (AUC<sub>INF</sub>)
- Maksimalt observeret koncentration i plasma (C<sub>max</sub>)
- Tid til maksimalt observeret koncentration i plasma (t<sub>max</sub>)
- Hastighedskonstant i terminalfase (Lambda<sub>Z</sub>); halveringstid i terminalfase (t<sub>1/2Z</sub>).

AUCt blev beregnet under anvendelse af den lineære trapezmetode. Hvor det var muligt blev hastighedskonstanterne i terminalfase estimeret under anvendelse af de punkter, som bestemtes til at være i den terminale loglineære fase.

5

Halveringstider ( $t_{1/2Z}$ ) bestemtes ud fra forholdet mellem  $\ln 2$  og  $\lambda_Z$ . Områderne under plasmakoncentrationstidskurven mellem det sidst målte punkt og uendelighed beregnedes ud fra forholdet mellem den endeligt observerede koncentration i plasma ( $C_{\text{sidst}}$ ) til  $\lambda_Z$ . Dette blev lagt til AUCt for at give området under plasmakoncentrationstidskurven mellem indgivelsestidspunktet og uendelighed (AUCINF).

10

Log-transformerede data for AUCt, AUCINF (hvis til rådighed) og  $C_{\text{max}}$  for hver analyt blev analyseret ved anvendelse af en mixed-effekt lineær model med faste betingelser for behandling, sekvens og periode og en tilfældig betingelse for individer. Forbindelsessymmetri antoges. Behandlingspopulationens geometriske gennemsnit estimeredes ud fra eksponentialet af Behandlings-LS-Middel. Forhold for behandlingspopulationens geometriske gennemsnit estimeredes ved at eksponentiere forskellen (test-reference) mellem behandlingens mindste kvadratmiddel for de sammenligninger, der havde interesse, og 90 % konfidensintervaller for forholdene blev beregnet.

15

20

Data for  $t_{\text{max}}$ ,  $\lambda_Z$  og  $t_{1/2z}$  blev også analyseret ved anvendelse af en mixed-effekt lineær model med faste betingelser for behandling, sekvens og periode og en tilfældig betingelse for individer. Forbindelsessymmetri antoges. Behandlingspopulationens gennemsnit estimeredes ud fra Behandlings-LS-Middel. Behandlingsforskelle for de sammenligninger, der havde interesse, og de associerede 90 % konfidensintervaller derfor blev beregnet ud fra mindste kvadratgennemsnit.

25

30

De relative systemiske tilgængeligheder (Freit og FreIINF) og  $C_{max}$ -forholdet opnåedes ud fra forholdet mellem AUCt-, AUCINF henholdsvis  $C_{max}$ -værdier for forskelle defineret i nedenstående sammenligninger af interesse mellem oxycodon, noroxycodon og oxymorfon:

- 5
- Oxynal 20/5 A vs. Oxycodon PR D
  - Oxynal 20/15 B vs. Oxycodon PR D
  - Oxynal 20/45 C vs. Oxycodon PR D

10 De relative systemiske tilgængeligheder (Freit og FreIINF) og  $C_{max}$ -forholdet opnåedes ud fra forholdet mellem AUCt-, AUCINF henholdsvis  $C_{max}$ -værdier for forskelle defineret i nedenstående sammenligninger af interesse mellem naloxon, 6- $\beta$ -naloxol, naloxon-3-glucuronid og naloxol-glucuronid:

- 15
- Oxynal 20/15 B vs. Oxynal 20/5 A
  - Oxynal 20/45 C vs. Oxynal 20/5 A

Idet der ikke skulle være oxycodon eller naloxon til stede, når der placebo-behandlingen blev givet, indgik der kun fire behandlinger i analysen.

- 20 Samtlige farmakokinetiske beregninger udførtes med WinNonlin Enterprise version 4.1.

#### 4.3 Effektivitetsvurderinger/farmakodynamiske målinger

- 25 *Smertelaterede, fremkaldte potentialer*

EEG blev optaget fra fem positioner af det internationale 10/20 system (Cz, C3, C4, Fz og Pz; se fig 40) refereret til forbundne øreflipper (A1+A2). Mulige øjenblink-artefakter blev overvåget fra et yderligere sted (Fp2/A1+A2). Stimulus-forbundne EEG-segmenter af 2040 ms varighed blev samlet med en frekvens på 250 Hz (båndpas 0,2 – 30 Hz, præ-stimulus-periode 512 ms). De

30

registrerede analoge EEG-segmenter blev efterfølgende konverteret til digital og arkiveret elektronisk. Den gennemsnitlige værdi for hver registreringsposition blev beregnet separat, idet der sås bort fra samtlige registreringer forurenede af øjenblink. Ved denne procedure blev de smerterelaterede, fremkaldte potentialer opnået som svar på de smertefulde CO<sub>2</sub>-stimuli. Basis-til-top amplituder P1, N1 og P2, top-til-top amplituder P1 N1 og N1 P2 og latenserne for P1 N2 og P2 blev målt. Alle de steder, hvor tidspunktet for måling blev brugt i dataanalysen, blev midttidspunktet af en konsultation noteret. På fig. 40 vises komponenterne af de smerterelaterede, fremkaldte potentialer.

10

#### *Intensitetsestimer af fasisk smerte*

Inden for 3-4 sekunder efter afgivelse af hver CO<sub>2</sub>-stimulus sammenlignede individerne den oplevede intensitet med en standard-stimulus (70 % v/v CO<sub>2</sub>) afgivet ved begyndelsen af den første konsultation på hver prøvedag. Intensiteten af smerten blev klassificeret ved hjælp af en visuel analog skala vist på en computerskærm (jf. Fig. 39). Intensiteten af standard-stimulus blev defineret som 100 EU (Estimation Units). Midttidspunktet for en konsultation ansås for at være måletidspunktet. Intensitetsestimer af CO<sub>2</sub>-stimuli (60 % og 70 %) evalueredes separat for hver koncentration. På en prøvedag blev vurderingerne fra hver post-behandlingskonsultation evalueret i forhold til værdier ved basislinjen. Midttidspunktet for en konsultation ansås for at være måletidspunktet.

#### *Intensitetsestimer af tonisk smerte*

Intensiteten af smerte fremkaldt ved toniske stimuli estimeredes som beskrevet for fasiske stimuli. Individerne klassificerede smerteintensiteten for hver 30 sekunder i løbet af den 16 minutter lange stimuleringsperiode. Idet den toniske smerte i tidligere undersøgelser nåede steady-state efter otte minutters stimulering, var det kun estimeret fra den anden halvdel af de 16 minut-

30



ters stimulation, der blev analyseret. For yderligere statistisk evaluering blev gennemsnittet for enkeltstående estimater beregnet for hver konsultation. Midttidspunktet for den anden halvdel af stimuleringsperiode ansås for at være måletidspunktet.

5

#### 4.4 Sikkerhedsvurderinger

Sikkerhedsvurderinger bestod i at registrere alle uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser, hæmatologi, biokemi, urinværdier, ECG'er og fysiske undersøgelser inden undersøgelsen og efter undersøgelsen samt regelmæssig måling af livstegn (herunder oxygenmætning i blod).

10

##### *Uønskede hændelser*

En uønsket hændelse (AE) var ethvert ugunstigt og utilsigtet tegn (herunder et anomalt laboratorieresultat), symptom eller sygdom, som temporært associeres med anvendelse af et lægemiddel- (studie-) produkt, uanset om det er relateret til lægemiddel- (studie-) produktet eller ej.

15

Et ikke-ledende spørgsmål blev stillet på hvert farmakodynamisk vurderingstidspunkt, dvs. "Hvordan har du det?". Hvis der forekom en AE tog undersøgeren beslutning om individets fortsatte deltagelse i undersøgelsen. Hvis der blev tale om afbrydelse, holdt individet op med at få studiemedicin og der blev foretaget opfølgning, indtil helbredstilstanden var tilbage på værdien ved basislinjen. På dette tidspunkt blev der udført fysisk undersøgelse til afslutning af undersøgelsen, 12-punkts ECG, hæmatologi, biokemi og urinanalyse.

20  
25

Samtlige uønskede hændelser, der indtrådte i løbet af undersøgelsen hos individer, der modtog studiemedikamentet, blev registreret. For hver uønsket hændelse blev følgende information registreret:

30

- Beskrivelse (f.eks. hovedpine)
  - Dato for opståen
  - Varighed (minutter, flere timer, en dag, flere dage > en uge, vedvarende)
- 5
- Intensitet (let, moderat, svær)
  - Handlinger (ingen, intensiveret observation)
  - Årsagssammenhæng (sandsynlig, usandsynlig, kan ikke vurderes)
  - Frekvens (én gang, af og til, ofte)
  - Alvor (ikke alvorlig, alvorlig)

10

Undersøgeren evaluerede individets kommentarer og responset på behandlingen omhyggeligt for at kunne vurdere den sande natur og alvor af den uønskede hændelse. Undersøgeren vurderede årsagssammenhængen mellem AE og studiemedicinen på baggrund af alle til rådighed værende informationer.

15

*Alvorlige og/eller uventede uønskede hændelser*

Hvis der indtraf bevis for alvorlige uønskede medikamenthændelser blev der givet korrekt understøttende og/eller definitiv behandling af den studieansvarlige. Kliniske, laboratorie- og diagnostiske forholdsregler anvendes som påkrævet i forsøg på at belyse ætiologien af den uønskede hændelse. Der blev fulgt tæt op på individerne af studiepersonalet, indtil der fuldstændig bedring af SAEen kunne retfærdiggøres af data, som blev opnået via Le. laboratorieundersøgelser. Korrekte afhjælpende foranstaltninger blev taget og responset blev registreret.

25

En alvorlig, uønsket hændelse (SAE) var indtræffen af enhver ugunstig lægelig hændelse, som uanset dosis:

30

- Medførte døden

- Var livstruende
- Krævede indlæggelse af patienten eller forlænget hospitalsophold; medførte vedvarende eller betydelig invalidering/funktionsudnygtighed.

5 Ifølge den i studieprotokollen beskrevne definition er en uventet uønsket hændelse en hændelse, som af natur eller alvor ikke var overensstemmende med den gældende produktinformation (dvs. Undersøgerens brochure om et forud godkendt produkt eller indlægssedlen/resume af produktkarakteristika for et godkendt produkt).

10

5. Effektivitet/farmakodynamiske resultater

*Primære effektivitetsresultater*

15 De primære slutpunkter i undersøgelsen var:

- Smerterelaterede, fremkaldte potentialer (EEG)
- Intensitetsresultater af fasisk smerte
- Intensitetsresultater af tonisk smerte

20

*Smerterelaterede fremkaldte potentialer*

En statistisk signifikant, overordnet virkning af aktive behandlinger kunne vises for følgende parametre:

25

- Amplituden P1 reduceredes efter stimulering med 70 % CO<sub>2</sub> i registreringsposition –Cz:
  - samtlige aktive behandlinger reducerede amplituden signifikant sammenlignet med placebo *ingen betydende naloxon*
  - ingen betydende naloxon-virkning kunne iagttages.

30

- Latens P1 øgedes efter stimulering med 70 % CO<sub>2</sub> i registreringspositioner
- C3:
  - 5 - samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - efter indgivelse af Oxynal (oxycodon/naloxon) 20/5, 20/45, og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen signifikant naloxoneffekt.
- 10 - C4:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
- Fz:
  - 15 - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5, 20/45 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
- 20 - Pz:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - 25 - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
- Cz:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5, og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - 30 - Der kunne iagttages en naloxoneffekt.

- Efter indgivelse af Oxynal 20/15 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene.
  
- Latens P2 øgedes efter stimulering med 70 % CO<sub>2</sub> i registreringspositioner
- 5
  
- Cz:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - 10 - Efter indgivelse af Oxynal 20/5, 20/15 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
  
- Pz:
  - 15 - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5, 20/15 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
- 20
  
- Amplituden P1 N1 reduceredes efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub> i registreringsposition
  
- C4:
  - 25 - Samtlige aktive behandlinger reducerede amplituden sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af oxycodon alene var reduktionen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne iagttages en dosis-afhængig naloxoneffekt
  - 30 - Efter indgivelse af Oxynal 20/15 og oxynal 20/45 var reduktionen signifikant mindre end fra oxycodon alene

- Latens P1 øgedes efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub> i registreringspositioner
- C3:
  - 5 - samtlige aktive behandlinger øgede latensen signifikant sammenlignet med placebo
  - der kunne iagttages en dosis-afhængig naloxoneffekt
  - efter indgivelse af Oxynal 20/45 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene.
- 10 - C4:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af oxynal 20/5 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - 15 - Der kunne iagttages en dosis-afhængig naloxoneffekt.
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/15 og 20/45 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene.
- 20 - Fz:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne iagttages en naloxoneffekt.
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/15 og 20/45 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene
- 25 - Pz:
  - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5 og oxycodon alene var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - 30 - Der kunne iagttages en naloxoneffekt.

- Efter indgivelse af oxynal 20/15 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene
  - Cz:
    - Samtlige aktive behandlinger øgede latensen signifikant sammenlignet med placebo
    - Der kunne iagttages en dosis-afhængig naloxoneffekt
    - Efter indgivelse af Oxynal 20/15 og 20/45 var stigningen signifikant mindre sammenlignet med oxycodon alene
- 5
- Latens P2 øgedes efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub> i registreringspositioner - Fz
- 10
- Alle aktive behandlinger øgede latensen sammenlignet med placebo
  - Efter indgivelse af Oxynal 20/5 og oxynal 20/15 var stigningen signifikant sammenlignet med placebo
  - Der kunne ikke iagttages nogen betydelig naloxoneffekt.
- 15

Fig. 41 viser statistisk signifikante totalændringer fra udgangspunkt i smerterelaterede, fremkaldte potentialer efter stimulering med 60 og 70 % CO<sub>2</sub> hos sikkerhedspopulation.

20

Fig. 42 viser smerterelaterede, fremkaldte potentialer og gennemsnitlige ændringer i forhold til udgangspunkt i latens P1 ved registreringsposition Cz efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub> hos hele analysepopulationen.

25

#### *Intensitetsestimater af fasisk smerte*

Der iagttoges et fald i intensitetsestimaterne for fasisk-smerte stimuli med 70 % CO<sub>2</sub> efter indgivelse af aktive behandlinger. En dosis på 45 mg naloxon så ud til delvist at antagonisere oxycodoneffekten. Sammenlignet med placebo kunne disse effekter imidlertid lige præcis ikke nå op på statistisk signifikans.

30

I tabel 29 vises intensitetsestimater for fasisk-smerte stimuli med 70 % CO<sub>2</sub>, total ændring fra udgangspunkt efter behandlingsgruppe.

- 5 Tabel 29: Intensitetsestimater for fasisk-smerte Stimuli med 70 % CO<sub>2</sub> i Estimeringsenheder, Total Ændring i forhold til udgangspunkt: Sikkerhedspopulation

Behandling	Overordnet behandling	Oxynal Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	20/45	Placebo
10 Gennemsnit	-	-21,6	-36,1	-28,1	-8,1	2,1
SD	-	72,3	68,99	54,72	55,26	55,60
p-værdi Placebo	0,0735	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
15 p-værdi Oxy PR	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	-

n.d. = ikke bestemt på grund af ikke-signifikant overordnet behandlingseffekt

#### *Intensitetsestimater for tonisk smerte*

- 20 Samtlige behandlinger, som indeholdt oxycodon, udviste en reduktion i intensitetsestimaterne for tonisk smerte (2. halvdel af stimuleringsperioden). Resultaterne af alle fire aktive behandlinger udviste statistisk signifikante forskelle i forhold til udgangspunktet. Det var ikke muligt at skelne mellem effekten af de forskellige naloxondoser.

25

I tabel 30 vises intensitetsestimaterne af tonisk smerte, total ændring i forhold til udgangspunkt målt i den anden halvdel af stimuleringsperioden efter behandlingsgruppe.

- 30 Tabel 30: Intensitetsestimater for tonisk smerte i estimeringsenheder, total ændring i forhold til udgangspunkt målt i den anden halvdel af stimuleringsperioden: Sikkerhedspopulation

Behandling	Overordnet behandling	Oxynal Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	20/45	Placebo
35 Gennemsnit	-	-41,1	-57,6	-58,0	-57,0	4,9
SD	-	52,04	62,47	60,38	56,87	47,23
p-værdi Placebo	0,0005	0,0055	0,0002	0,0001	0,0005	-
p-værdi Oxy	-	-	0,2822	0,2307	0,4017	-



PR

---

Ændringen i forhold til udgangspunktet i de gennemsnitlige scorer for tonisk smerte (2. halvdel af behandlingsperioden) i behandlingstid gengives grafisk på fig. 43.

#### *Resultater – klinisk farmakologi*

Der udførtes analyser af farmakokinetiske parametre under anvendelse af data fra samtlige individer i den farmakokinetiske population.

#### *Oxycodonresultater*

- AUCt

De gennemsnitlige AUCt-værdier for oxycodon var meget konsistente behandlingerne imellem og rangerede fra 213,6 ng.t/ml for oxynal 20/45 behandlingen til 239,6 ng.t/ml for Oxynal 20/5 behandlingen.

20

Med hensyn til AUCt tilvejebragte hver af Oxynal-kombinationsbehandlingerne en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til referencebehandlingen, oxycodon PR tabletter 20 mg. Samtlige de relative biotilgængeligheds-beregninger baseret på AUCt havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for de grænser på 80 – 125 %, der gjaldt for accepterbarhed af bioækvivalens.

25

- t<sub>1/2Z</sub>

De gennemsnitlige t<sub>1/2Z</sub>-værdier opnået for oxycodon rangerede fra 7,1 t for Oxynal 20/15 til 9,0 t for Oxynal I 20/5.

30

- AUCINF

De gennemsnitlige AUCINF-værdier for oxycodon var forskellige behandlingerne imellem og rangerede fra 221,1 ng.h.ml<sup>-1</sup> for Oxynal 20/45 til 191,1 ng.t.mr<sup>1</sup> for Oxynal 20/5.

- 5 Med hensyn til AUCINF tilvejebragte Oxynal 20/5 kombinationsbehandlingen en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon sammenlignet med referencebehandlingen, oxycodon PR tabletter 20 mg. Oxynal 20/15 og OXN 20/45 kombinationsbehandlingerne tilvejebragte en let reduceret tilgængelighed af oxycodon sammenlignet med oxycodon PR tablet 20 mg og havde tilhørende 90  
10 % konfidensintervaller, som lå uden for de nedre grænser for accepterbarhed for bioækvivalens.

-  $C_{max}$

- De gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for oxycodon var konsistente behandlingerne imellem og rangerede fra 19,7 ng/ml for Oxynal 20/45 kombinationsbe-  
15 handlingen til 23,9 ng/ml for oxynal 20/5 handlingen.

- Hver af oxynal-kombinationsbehandlingerne tilvejebragte en ækvivalent  $C_{max}$  for oxycodon i forhold til referencebehandlingen, oxycodon PR tablet 20 mg.  
20 Samtlige beregninger af  $C_{max}$ -forholdet havde 90 % konfidensintervaller, som lå inden for grænserne på 80 – 125 %, som gjaldt for accepterbarhed af bioækvivalens.

-  $t_{max}$

- 25 Median  $t_{max}$ -værdierne så ud til at være konsistente behandlingerne imellem og rangerede fra 2,4 for Oxynal 20/15 og oxycodon PR tabletter til 3,1 t for Oxynal 20/5 og Oxynal 20/45.

- 30 Tabellerne 31 og 32 viser resumeer af de farmakokinetiske parametre for oxycodon.
-

Tabel 31: Resumé af farmakokinetiske parametre for oxycodon efter behandling: Fuld analysepopulation for farmakokinetik

5	Farmakokinetisk Parameter	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	Oxycodon PR
	<b>AUCINF (ng.t/m)</b>				
10	A Aritmetisk gennemsnit (SD)	11 291,1 (93,08)	12 249,2 (53,55)	13 221,1 (36,36)	13 264,3 (58,13)
15	Geometrisk gennemsnit	280,2	243,9	218,2	258,4
	<b>AUCt (ng.t/ml)</b>				
20	A Aritmetisk gennemsnit (SD)	16 239,6 (79,29)	18 223,7 (55,35)	17 213,6 (40,55)	19 223,0 (48,26)
25	Geometrisk gennemsnit	229,1	217,1	209,8	218,1
	<b>Cmax (ng/ml)</b>				
30	A Aritmetisk gennemsnit (SD)	16 23,9 (9,94)	18 21,3 (4,52)	17 19,7 (3,37)	19 21,4 (3,60)
35	Geometrisk gennemsnit	22,6	20,9	19,4	21,2
	<b>tmax (t)</b>				
40	A Aritmetisk gennemsnit (SD)	16 2,50 (0,966)	18 2,44 (1,149)	17 3,06 (1,919)	19 2,84 (1,740)
	Median (Min, Max)	3,0 (1,00, 4,00)	2,0 (1,00, 5,00)	3,0 (1,00, 8,00)	2,0 (1,00, 6,00)
	<b>t1/2Z</b>				
45	A Aritmetisk gennemsnit (SD)	13 8,99 (3,434)	13 7,12 (1,580)	15 7,84 (2,449)	15 8,66 (3,440)
50	(Min, Max)	(5,57, 17,31)	(3,90, 10,25)	(4,69, 13,75)	(4,75, 17,32)

Tabel 32: Oxycodonresumé af forhold for AUCt, AUCINF, Cmax og forskelle for tmax og t1/2Z: Hele analysepopulationen for Farmakokinetik

	Farmakokinetisk	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45
5	Parameter	Oxycodon PR	Oxycodon PR	Oxycodon PR
	<b>AUCINF (ng.t/m)</b>			
	Forhold (%)	100,6	85,0	83,1
10	90% CI	89,2, 113,5	75,1, 96,3	73,4, 94,2
	<b>AUCt (ngt/ml)</b>			
	Forhold (%)	104,9	99,1	98,3
15	90% CI	94,0, 117,0	89,3, 109,9	88,3, 109,5
	<b>Cmax (ng/ml)</b>			
	Forhold (%)	106,3	96,5	94,9
20	90% CI	95,0, 119,0	86,8, 107,4	85,0, 106,0
	<b>tmax (t)</b>			
	Forskel (%)	-0,08	-0,37	0,30
25	90% CI	-0,88, 0,72	-1,13, 0,39	-0,49, 1,09
	<b>t1/2Z</b>			
	Forskel (%)	0,02	-2,49	-1,28
30	90% CI	-1,85, 1,90	-4,43, -0,55	-3,20, 0,64

## 6. Konklusioner

### *Primære effektivitetsresultater*

35

I denne undersøgelse anvendtes der en smertemodel som smertevurderingssystem. Modellen tillod kvantitativ måling af smerterelaterede, fremkaldte potentialer (EEG) og smertevurderinger. Indgivelse af de aktive behandlinger i denne undersøgelse resulterede i betydelige reduktioner i amplituderne P1 og P1N1 og i signifikant forlængede latenser P1 og P2 af smerterelaterede, fremkaldte potentialer (EEG) som svar på smertefuld stimulering af næ-

40

seslimhinderne. Det kan klart ses som en indikator for opioide analgetiske virkninger og er blevet påvist i forskellige undersøgelser af ikke-opioide og opioide analgetika med denne eksperimentelle smertemodel.

- 5 I denne undersøgelse kunne der på centrale registreringssteder C4 og Cz ses et signifikant fald i smerterelaterede, fremkaldte potentialeamplituder (P1, P1N1) induceret af oxycodon. Lignende resultater er blevet opnået i tidligere undersøgelser af opioider med agonistisk aktivitet ved  $\mu$ -receptorer. Stigningen i smerterelaterede, fremkaldte potentiale-latenser induceret af oxycodon
- 10 kunne ses på alle registreringssteder og var mest udtalt i latens P1, hvilket indikerede analgetiske virkninger, som typisk kan iagttages i forbindelse med opioider.

- Omfanget af reduktionen i amplitude efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub> var
- 15 35,5 % i amplitude P1 N1 ved C4 efter 20 mg oxycodon, 24,5 % efter kombination med 5 mg naloxon, 23,7 % efter kombination med 15 mg naloxon og 12,8 % efter kombination med 45 mg naloxon sammenlignet med udgangspunktet. Sammenlignet med andre undersøgelser med samme model lignede omfanget af analgetiske virkninger af oxycodon andre analgetika.

- 20 I denne undersøgelse frembragte naloxon ikke nogen betydelig reversering af oxycodonvirkninger i amplitude P1 (Cz) efter indgivelse af en stærk stimulus på 70 % CO<sub>2</sub>. Efter indgivelse af en svag stimulus på 60 % CO<sub>2</sub> frembragte naloxon en signifikant dosis-afhængig reversering af oxycodoneffekter
- 25 i amplitude P1 N1 (Cz). En doseringsafhængig effekt af naloxon på latenser var mest åbenlys på latens P1 (C4) efter stimulering med 60 % CO<sub>2</sub>, hvilket indikerede en reduktion i virkningerne af oxycodon. Der kunne ikke iagttages nogen klar indikation på naloxon-induceret reversering af oxycodoneffekten på latens P1 efter stimulering med 70 % CO<sub>2</sub> og på latens P2.

- 30

I denne undersøgelse blev de dosis-afhængige opioide antagonistiserende virkninger af naloxon (reversering af reduktionen i amplituder og forlængelse af latenser) angivet til at være mere udtalte som svar på svagere stimuli (60 % CO<sub>2</sub>) end som svar på stærkere stimuli (70 % CO<sub>2</sub>).

5

Sammenfattende og når man tager højde for resultaterne af de smerte-relaterede, fremkaldte potentialer i samtlige registreringspositioner, målt hos raske frivillige, findes der en indikation på en dosis-afhængig indflydelse af naloxon på typiske amplitude- og latensændringer forårsaget af oxycodon som opioid. Data fra denne smertemodel synes at angive at, baseret på 20 mg oxycodon PR, vil en dosis af naloxon PR, som ikke i betydelig grad influerer på den analgetiske virkning (EEG) af oxycodon, ligge under 15 mg.

Et fald i intensitetsestimaterne af fasisk-smerte stimuli med 70 % CO<sub>2</sub> kunne iagttages efter indgivelse af aktive behandlinger. En dosis på 45 mg naloxon så ud til delvist at antagonisere oxycodoneffekten. Sammenlignet med placebo kunne disse effekter lige præcis ikke nå op på statistisk signifikans.

Intensitetsestimater af tonisk smerte faldt signifikant efter indgivelse af aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Der var imidlertid intet bevis på antagonisme af naloxons effekt. Respons-bias kunne have spillet en rolle i denne situation. Så snart individerne oplevede nogen opioid effekt, så de ud til at klynge estimaterne sammen på samme niveau.

#### 25 *Farmakokinetiske resultater*

Det forudsås, at lav oral biotilgængelighed ville forhindre fuldstændig farmakokinetisk vurdering af naloxon. Dette bekræftedes, idet lave naloxonkoncentrationer betød, at det ikke var muligt at estimere AUCt-værdier for de fleste af de individer, der modtog Oxynal 20/5 eller AUCINF-værdier for nogen af doseringsstyrkerne. Naloxon-3-glucuronid var til stede i plasmaet i

30

langt højere koncentrationer. For så vidt angår andre farmakokinetisk undersøgelser af OXN var konklusionerne for naloxon-komponenten af de åbne kombinationsbehandlinger baseret på naloxon-3-glucuronid parametre.

- 5 Lignende mængder oxycodon var tilgængelige fra hver af behandlingerne. AUCt-værdierne blev ikke påvirket af stigende doser af naloxon. AUCINF-værdierne aftog en smule med tiltagende doser af naloxon; vurderingerne af biotilgængelighed viste, at Oxynal 20/5 tilvejebragte ækvivalent tilgængelighed af oxycodon i forhold til oxycodon PR, medens både Oxynal 20/15 og  
10 20/45 havde vurderinger af biotilgængelighed, som havde 90 % konfidensintervaller under den nedre grænse for accepterbarhed for bioækvivalens. De tiltagende doser af naloxon havde ingen indvirkning på de gennemsnitlige dosis-justerede C<sub>max</sub>-værdier for oxycodon.

15 7. Resume

*Konklusioner på resultater for primær effektivitet*

- Den analgesiske virkning af oxycodon PR på forskellige doser af den  
20 opioide antagonist naloxon PR kunne påvises i en eksperimental smertemodel baseret på fremkaldte potentialer efter stimulering af næseslimhinden med CO<sub>2</sub>. Faldene i amplitude lå inden for området af øvrige opioider, som før er blevet undersøgt med denne model. De dosis-afhængige opioide antagoniserende virkninger af naloxon (reversering af reduktion af amplituder og reversering af forlængelse af  
25 latensen af smerte-relaterede, fremkaldte potentialer) blev mere udtalte som svar på svagere stimuli (60 % CO<sub>2</sub>) end som svar på stærkere stimuli 70 % CO<sub>2</sub>.
- Et fald i intensitetsestimater af fasisk-smerte stimuli med 70 % CO<sub>2</sub>  
30 kunne iagttages efter indgivelse af aktive behandlinger. En dosis på 45 mg naloxon så ud til delvist at antagonisere oxycodoneffekten.

Sammenlignet med placebo nåede disse effekter ikke op på statistisk signifikans. Desuden gjaldt dette kun, hvis der var lave mængder af oxycodon til stede. I et 2:1 forhold mellem oxycodon og naloxon kunne dette ikke iagttages.

- 5
- Intenstitetsestimater af tonisk smerte aftog signifikant efter indgivelse af aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Der var intet bevis for antagonisme af virkningen af naloxon.

#### *Farmakokinetisk konklusion*

10

- Tilgængeligheden af oxycodon lignede sig selv i samtlige de aktive behandlinger, hvilket kunne tyde på at samtidig indgivelse af naloxon PR tabletter ikke påvirkede farmakokinetikken af oxycodon.

#### 15 **Eksempel 5: Præcipiteret abstinens**

##### 1, Formål

20 Det overordnede mål med denne undersøgelse var at bestemme, hvorvidt intravenøst oxycodon indgivet samtidig med naloxon i et 2:1-forhold ville præcipitere tegn på opioide abstinenser hos rotter, som var fysisk afhængige af oxycodon, og følgelig at bekræfte, at OXN-kombinationen er et parenteralt misbrugs-præventivt produkt.

##### 25 2. Forsøgsdyr

30 Sprague-Dawley hanrotter blev fremskaffet fra Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana) og akklimatiseredes én uge. Inden randomisering blev dyrene vejret og undersøgt grundigt for at finde tegn på fysiske lidelser. Dyr, som bestemtes at være acceptable, fordeltes tilfældigt i grupper med en indretning til generering af tilfældige tal (University of Dublin, Trinity College).



Det acceptable interval for kropsvægt var:  $\pm 10\%$  af gennemsnittet. Dyrenes vægt registreredes. Anbringelse af dyr, som ikke blev valgt til undersøgelsen, dokumenteredes i studiedataregistrene. Rotterne identificeredes under anvendelse af øreclips-identificeringsnumre startende ved 1, 2, 3 ... til denne  
5 protokol. Notesbogen identificerede disse rotter som VCU dyrenummer (VAN) 1, 2, 3.

### 3. Studiedesign, forsøgsbehandling, dosis og indgivelsesmåde

10 Sprague-Dawley rotter (8/gruppe) gjordes fysisk afhængige af oxycodon ved kirurgisk implanterede osmotiske pumper, som infuserede oxycodon subkutan-  
tant i doser på 1,5 mg/kg/t i syv dage. Idet der udvikles tolerance over for smertestilling samtidigt med udviklingen af fysisk afhængighed, tilvejebragte  
den analgesiske ED<sub>80</sub>-værdi af oxycodon hos tolerante rotter (4,8 mg/kg) en  
15 kvantificerbar oxycodondosis, som oxycodon/naloxon-forholdet på 2:1 skulle baseres på. En separat gruppe af rotter blev doseret med vehikel/naloxon intravenøst og sammenlignet med gruppen, som fik OXN. Plasmaniveauerne af oxycodon og naloxon målte i afhængige dyr gennem hele observations-  
perioden på 60 minutter.

20

#### *Dosis-fremstilling og -verificering*

Oxycodonhydrochlorid blev opløst i isotonisk saltvandsopløsning. En prøve på 2-5 ml fra hver doseringsopløsning blev taget inden for 60 minutter efter  
25 dosering.

#### *Tidsforløb for intravenøs oxycodon-antinociceptive virkninger hos opioid-naive rotter*

30 Hale-abstinens-latenser i udgangspunktet blev opnået i grupper på 8 Sprague-Dawley hanrotter under anvendelse af haletilbagestrækningstest ved 51°

varmt vand, som går ud på at nedsænke halen til 7-cm punktet og måle latensen i sekunder, inden rotten trak sin hale op af vandet. To grupper fik så enten isotonsk saltvandsopløsning eller oxycodon i.v. og blev testet gentagne gange ved 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 og 60 minutter efter dosering. En cut-off latens på 15 sekunder blev brugt til at forhindre udvikling af skader på vævet. Haletilbagetræknings-latenser blev registreret og dataene konverteret til procentandel af maksimalt mulig effekt. (%MPE).

#### *Intravenøs oxycodon dosisrespons hos naive dyr*

10

Der blev opbygget dosisresponskurver med henblik på at bestemme ED80-værdien af intravenøst indgivet oxycodon. Haletilbagetrækningslatenser ved udgangspunktet blev opnået i grupper på 8 Sprague-Dawley hanrotter ved haletilbagetrækningstesten i det 51° varme vand. Til individuelle grupper af rotter blev der givet trinvist stigende doser af oxycodon (dvs. 0,15, 0,25, 0,35, 0,45 og 0,6 mg/kg), og de blev testet 10 minutter senere på toptidspunktet for oxycodon-antinociception. Haletilbagetrækningslatenser blev registreret og dataene blev konverteret til procentandelen af maksimalt mulig effekt (%MPE). Dosisresponskurven blev analyseret under anvendelse af mindste-kvadrat lineær regressionsanalyse fulgt af beregning af ED80-værdien (dvs. den dosis oxycodon, der skal til for at udløse 80% MPE i varmtvands-haletilbagetrækningstesten). Disse værdier beregnes under anvendelse af mindste-kvadrat lineær regressionsanalyse fulgt af beregning af 95 % konfidensgrænser.

25

#### *Kirurgiske procedurer*

Dyrene blev randomiseret og akklimatiseret i en uge som beskrevet under afsnit 3.1. Vehikel-kontrolpumper indeholdt steril filtreret isotonisk saltvandsopløsning. Alzet 2 ML 1 osmotiske minipumper blev fyldt med oxycodopløsning som beskrevet i "Alzet Osmotic Minipumps: Technical Information

30

Manual" fra DURECT Corp., Cupertino, CA. De fyldte pumper blev primet ved at anbringe dem i steril isotonisk saltvandsopløsning ved 37°C (GB: 37°G) i 3 timer, inden de blev implanteret i rotterne. Rotterne blev kortvarigt bedøvet med isofluran USP (Henry Schein, Inc., Melville, NY, USA) til

5 implantering af 2 ML 1 osmotiske minipumper, som afgiver ved en hastighed 10 ml/t. Efter inducering af anæstesi (som bemærket ved fravær af oprettingsrefleks og fodknibningsrespons). Sterile sakse blev brugt til at foretage et indsnit på 1,5 cm, som blev udvidet under huden med hæmostater i caudalretning for at åbne subkutan plads til pumpen. En steril 2 ml 1 pumpe blev

10 derefter indført under huden og flyttet til dorsum. Rotterne returnerede til deres egne bure og blev overvåget, indtil de var kommet sig fuldstændigt oven på anæstesen. Pumpeafgivelse begyndte ved 4 t. (DU REGT Corp.), så rotterne fik lejlighed til at komme sig oven på anæstesen. Derfor begyndte tid nul 1 time efter implantering af pumperne. Rotterne blev overvåget dagligt for

15 tegn på, at de led, på medikamenttoksicitet eller problemer med operationssåret.

#### *Implantationsforsøg (Oxycodoninfusion)*

20 Der udførtes et implantationsforsøg, hvor rotter infuseredes med oxycodon i en hastighed på 1,25, 1,5, 1,75 og 2,0 mg/kg/t i syv dage. Rotterne blev derefter udfordret med en dosis af oxycodon, som var forudsagt til at give en 50% MPE analgesisk virkning, som var 10 gange højere end ED50 værdien af oxycodon i de vehikel-implanterede rotter (f.eks. vehikel-P ED50-værdi =

25 0,32 mg/kg derfor ti gange = 3,2 mg/kg). Hvis challenge-dosen gav en % MPE-værdi på over 50 %, så var det forudsagte niveau for tolerance mindre end 10 gange. Hvis værdien var under 50 %, så var det forudsagte toleranceniveau mere end ti gange så stort. Den infusionsdosis, som udløste et omtrentligt 50 % MPE med challenge, valgtes som 10-gange tolerancemodellen.

30 Baseret på vore undersøgelser gav 1,5 mg/kg/t næsten et 50 % MPE, når

rotterne udfordredes med 3,2 mg/kg oxycodon, hvilket er ti gange højere end ED50-værdien af vehikel-P-gruppen.

#### *Udvikling af oxycodontolerance*

5

Adskillige grupper af rotter implanteredes med 2 ml 1 pumper, som infuserede oxycodon ved 1,5 mg/kg/t i syv dage. Derefter blev de individuelle grupper (8/gruppe) udfordret med tiltagende doser af oxycodon til opbygning af en dosisrespons-kurve til beregning af ED<sub>80</sub>-værdien. Bestemmelser af potensforhold blev lavet mellem oxycodonpumpe- og vehikelpumpe-grupperne. De beregnede ED<sub>80</sub>-doser af oxycodon blev brugt til at regne 2:1-forholdet mellem oxycodon:naloxon med henblik på at præcipitere abstinenser hos oxycodon-afhængige rotter som beskrevet ovenfor.

#### 15 *Præcipitering af abstinenser hos oxycodon-afhængige rotter*

Målet med dette eksperiment var at bestemme graden af naloxon-præcipiterede abstinenser, som fulgte af intravenøs indgivelse af oxycodon/naloxon i et forhold på 2:1. I denne model tjente den analgesiske ED<sub>80</sub>-dosis, som opnåedes fra de oxycodon-tolerante rotter som bestemt ovenfor, som testdosis, medens naloxon vil blive testet ved halveringstiden af ED<sub>80</sub>-dosisen af oxycodon for at bevare 2:1-forholdet. Rotter blev implanteret med Alzet 1 ml 1 osmotiske minipumper, som infuserede enten saltvandsvehikel eller oxycodon ved 1,5 mg/kg/t i syv dage som beskrevet ovenfor. Efter syv dage blev rotterne injiceret intravenøst med oxycodon:naloxon i et forhold på 2:1 eller med vehikel-naloxon og omgående anbragt i observationskamrene til at vurdere, om der optrådte tegn på naloxon-præcipiterede abstinenser. Det fuldstændige parametriske design for oxycodon-pumpe-implanterede rotter forudsatte testning af rotter med vehikel:vehikel og oxycodon:vehikel. Dertil kommer, at det parametriske design forudsatte testning af vehikel-

30

pumpe rotter med oxycodon:naloxon 2:1, vehikel:naloxon, oxycodon:vehikel og vehikel:vehikel (jf. tabel 33).

Tabel 33: Parametrisk studiedesign

5	Gruppe	A antal dyr	Alzet Pumpe 2ML1	Challenge-dosis (mg/kg, i.v.)	Tid (min)
10	1	8	Vehikel	Veh:Veh	Tidsforløb (1 til 60 min)
	2	8	Vehikel	Veh:Naloxon	"
	3	8	Vehikel	ED <sub>80</sub> Oxy:Veh	"
15	4	8	Vehikel	ED <sub>80</sub> Oxy:½ Naloxon	"
	5	8	Oxy (1,5 mg/kg/t)	Veh:Veh	Tidsforløb (1 til 60 min)
	6	8	Oxy (1,5 mg/kg/t)	Veh:Naloxon	"
20	7	8	Oxy (1,5 mg/kg/t)	ED <sub>80</sub> Oxy:Veh	"
	8	8	Oxy (1,5 mg/kg/t)	ED <sub>80</sub> Oxy:½ Naloxon	"

25 Tegn på fysisk afhængighed blev vurderet hos rotter, som modtog intravenøs indgivelse af medikamentet, og som efterfølgende omgående blev bragt tilbage til deres egne bure til en 60-minutters observationsperiode. Rotterne evalueredes for tegn på naloxon-præcipiterede abstinenser under anvendelse af Gellert-Holtzman-skalaen som beskrevet i nedenstående tabel 37. Tabellen er opdelt i graduerede tegn og checkede tegn og tildes en vægtet faktor. Rotterne evalueredes for disse tegn under den 60-minutters observationsperiode, scorerne indsamledes, og der tildes en kombineret global score til hver rotte. Data blev analyseret ved at kombinere de graduerede tegn på flugtforsøg og våd-hund rysten til en enkelt score for gradtegn i løbet af hvert 15-minutters interval i 60 minutter. Checkede tegn analyseredes i 35 løbet af hver 15-minutters interval i 60 minutter.

Tabel 34: Gellert-Holtzmann skala for præcipiterede abstinestegn og vægtningsfaktorer

	Tegn	Vægnings- faktor
5	Graduerede Tegn Vægttab i løbet af 2,5-h (hver 1,0 % over den vægt, kontrolrotter tabte)	1
10	Antal flugtforsøg 2-4 5-9 10 eller flere	1 2 3
15	Antal abdominale konstriktioner (hver især)	2
15	Antal våd-hund rysten 1-2 3 eller flere	2 4
20	Checkede tegn Diarré Ansigtscikulationer eller klapprende tænder Synkebevægelser Kraftig spytafsondring Chromodacryorrhea	2 2 2 7 5
25	Ptosis Abnormal positur Erektion eller ejakulation Irritabilitet	2 3 3 3

30 *Tidsforløb og dosisrespons*

Haletilbagetrækningslatenser registreredes for tidsforløbet for intravenøst indgivet oxycodon til naive dyr. Dataene konverteredes til procentdel af maksimalt mulig effekt % MPE, som beregnes som: % MPE = [(testudgangspunkt)/(15-udgangspunkt)] X 100. Data over tidsforløbet analyseredes under anvendelse af to-faktor gentagne mål ANOVA fulgt af *post hoc* analyse under anvendelse af Turkey's test (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.). Dataene analyseredes med henblik på at bestemme, hvilke oxycodon-tidspunkter, der var signifikant forskellige fra udgangspunktet (dvs. inden medikamentrespons) og signifikant forskellig fra den respektive saltvandskontrol ved hvert respektive tidspunkt. Dosisrespons-kurverne analyseredes under anvendelse af mindste-kvadrat lineær regressionsanalyse. Beregningen af ED<sub>80</sub>-værdien med 95 % konfidensgrænse færdiggjordes under an-

vendelse af PharmTools V1.1.27 software, som brugtes til at lægge dataene ind.

*Globale vurderingsscorer:*

5

Rotterne vurderedes med 15-minutters intervaller for både graduerede og checkede tegn i alt i 60 minutter. De graduerede tegn på flugtforsøg og vådhund rysten blev optalt, hvorimod checkede tegn, såsom diarré, kraftig spytafsondring, chromodatorrhea, osv. noteredes som værende enten fraværende eller til stede i løbet af den 15-minutters periode. Både graduerede og checkede tegn tildeltes en numerisk score baseret på studier af Gellert og Holtzman (1978), og den totale værdi for hvert dyr blev adderet for at tilvejebringe en global vurdering. Disse data blev analyseret med to-faktors ANOVA fulgt af *post hoc* analyse under anvendelse af Tyrkey's test (Sigma Statistical Software, SPSS, Inc.) med henblik på at bestemme, hvorvidt de oxycodon-pumpe rotter, hvortil der akut indgaves vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon udløste betydelige globale vurderingsscorer sammenlignet med vehikel-pumpe rotter, hvortil samme behandling blev givet. Desuden bestemtes ved analysen, hvorvidt de globale vurderingsscorer hos de oxycodon-pumpede rotter var signifikant forskellige de grupper imellem, som der var indgivet vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon til.

15

20

*Graduerede abstinestegn*

25

30

De graduerede tegn flugtforsøg og vådhund rysten blev optalt og der udførtes endelig statistisk analyse på disse data under anvendelse af to-faktor ANOVA efterfulgt af *post hoc* analyse under anvendelse af Turkey's test for at bestemme, hvorvidt de oxycodon-pumpe rotter, hvortil der akut blev indgivet vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon udløste betydelige graduerede abstinestegn sammenlignet med vehikel-pumpe rotter, hvortil der blev indgivet samme behandling. Desuden bestemte analyse, hvorvidt de graduerede ab-

stinenstegn hos de oxycodon-implanterede rotter var signifikant forskellige de grupper imellem, som der blev indgivet vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon til.

## 5 *Vægttab*

Vægt inden indgivelse af medikament og 2,5-t efter medikamentindgivelse blev opnået for at kunne beregne procentdelen af vægttab, som fulgte af medikamentbehandlingen (dvs. ..., [udgangspunkt-2,5 t senere]/udgangspunkt] \* 100 = % vægttab. Dataene i % over vægttab analyseredes under anvendelse af to-faktor ANOVA efterfulgt af *post hoc* analyse under anvendelse af Turkey's test for at bestemme, hvorvidt de oxycodon-pumpe rotter, hvortil der akut blev indgivet vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon, udløste betydelige fald i vægttab sammenlignet med vehikel-pumpe rotter, hvortil der blev givet samme behandling. Desuden bestemtes ved analyse, hvorvidt de procentvise værdier for vægttab hos gruppen af oxycodon-pumpe rotter var signifikant forskellige de grupper imellem, som der blev indgivet vehikel:naloxon og oxycodon:naloxon til.

## 20 *Checkede tegn*

Forekomsten af checkede tegn under opioid-afvænning blev også analyseret statistisk inden for hvert tidsinterval ved 1-15, 15-30, 30-45 og 45-60 minutter. Dataene analyseredes inden for hvert tidsinterval under anvendelse af eventualitetstabellen Person's Chi Square analyse (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) for at evaluere X<sup>2</sup>-værdien. X<sup>2</sup>-værdier, som oversteg den kritiske værdi for 7 på 14,1 blev anset for at være statistisk signifikante intervaller for det pågældende checkede adfærdstegn.

## 30 *Farmakokinetik*



Et separat sæt af rotter med kanyler i halspulsåren (8/gruppe) blev brugt til farmakokinetisk analyse. Sprague-Dawley rotter (Taconic, Germantown, NY) med kanyler i halspulsåren randomiseredes i to grupper og akklimatiseredes i en uge som beskrevet i afsnit 3.1. Tilsvarende alle andre grupper af dyr i hovedundersøgelsen blev PK-dyrene implanteret med 2 ml 1 osmotiske minipumper som beskrevet i afsnit 3.5 og infuseret med oxycodon ved en hastighed på 1,5 g/kg/t i syv dage. På dag 7 modtog en gruppe vehikel i.v. for at bestemme koncentration i plasmaen af oxycodon tilvejebragt med den 2 ml 1 osmotiske minipumpe. Den anden gruppe blev intravenøst indgivet oxycodon:naloxon i forholdet 2:1.

#### *Indsamling af blod*

Der blev indsamlet ca. 1 ml blod *via* kanylen i halspulsåren fra hver rotte ved præ-dosis, 5, 15, 30, 45, 60 og 75 minutter post dosis.

#### *Kort beskrivelse af prøveanalyseprocedurer*

Der opnåedes og analyseredes plasmaprøver for oxycodon og naloxon under anvendelse af to flydende kromatografier sammen med massespektroskopi (LC-MS/MS) –metoder. Den første metode blev anvendt til at kvantificere oxycodon med en koncentrationskurve, der rangerede fra 0,500 til 50,0 ng/ml, idet der anvendtes 0,100 ml prøvevolumen. Den anden metode anvendtes til at kvantificere naloxon med en koncentrationskurve, der rangerede fra 0,050 til 25,0 ng/ml, idet der anvendtes 0,100 ml plasmavolumen.

#### *Farmakokinetisk analyse*

Ikke-inddelt farmakokinetisk metrik bestemtes under anvendelse af WinNonlin Version 4.1 (Pharsight Corporation) fra de individuelle koncentration i plasmasdata opnået efter dosering. Dette program analyserer data under

anvendelse af de af Gibaldi og Perrier (reference 7.2) beskrevne metoder. Enhver værdi, som lå under den nedre grænse for kvantificering (LLOQ) af assay'et blev udelukket fra farmakokinetiske analyser. Området under plasmakonzentrations-tidskurven (AUC) estimeredes ved den lineære trapez-regel. Gennemsnitlige beregninger, beskrivende statistik og statistiske analyser udførtes under anvendelse af Microsoft Excel 2003; statistisk signifikans ansås for at være når  $p \leq 0,05$ .

#### 4. Resultater

10

##### Farmakologi

##### *Intravenøs antinociception undersøgelse af tidsforløb og dosisrespons hos naive dyr*

15

Som det vil fremgå af fig. 44 resulterede intravenøs indgivelse af 0,3 mg/kg oxycodon fri-base (0,35 mg/kg HCl salt) til Sprague-Dawley hanrotter i signifikant antinociception i haletilbagetrækningstesten ved 51°C varmt vand sammenlignet med rotter, hvortil der blev indgivet isotonisk saltvandsvehikel i.v. Gentagne to-faktor mål ANOVA viste en signifikant medikamentbehandling X-gentagen målinteraktion  $F(1,9) = 16,2$ ,  $P < 0,001$ . *Post hoc* analyse, hvortil der anvendtes Turkey's test, afslørede, at antinociception var til stede ved det første testpunkt på 2,5-min og var signifikant over latenser i udgangspunktet for 40-minutter. Imidlertid var antinociception signifikant over vehikelgruppen på 50-minutters tidspunktet. Toptidspunktet for antinociception bestemtes at være 10-minutter. Endelig blev der ikke noteret nogen åbenlyse tegn hos rotterne, såsom bedøvelse, virkning på styring af motorik, åndedræt eller toksicitet.

30

Der blev genereret en dosisrespons-kurve for at bestemme  $ED_{80}$ -værdien af intravenøst indgivet oxycodon. Som det vil fremgå af fig. 45, blev der da kon-

strueret en dosisrespons-kurve for oxycodon ved intravenøs indgivelse til grupper af rotter af tiltagende doser af oxycodon og med testning af dem ved 10-minutter. Som det vil fremgå af fig. 45, resulterede oxycodon indgivet i.v. i dosis-afhængig antinociception i assay'et med haletilbagetrækning ved 51°C.

- 5 Dosisresponskurven analyseredes under anvendelse af mindste-kvadrat lineær regressionsanalyse. Beregningen af ED<sub>80</sub>-værdien med 95% konfidensgrænser blev færdiggjort under anvendelse af den metode, som indgår i PharmTools V1.1.27 software, til at lægge dataene ind. ED<sub>80</sub>-værdierne af den oxycodon-frie base var 0,41 mg/kg (95% CL 0,38 til 46).

10

*Dosis-respons hos opererede dyr – implantationsforsøg*

- Rotter blev implanteret kirurgisk med Alzet 2 ML 1 pumper, som infuserede isotonisk saltopløsning i en hastighed på 10 µl/t i 7 dage. Rotterne blev be-
- 15 tegnet vehikelpumpe-implanterede rotter og skulle tjene som kontrolrotter. Potensen af oxycodon faldt en smule sammenlignet med naive rotter efter en 7 dages Alzet-pumpe-implantation. Det lille fald i potensen ses typisk i de fleste Alzet-pumpe-implanteringsundersøgelser og det skyldes variabler som eftervirkninger af operationen, den konstante infusion og endog den fysiske
- 20 tilstedeværelse af pumpen på haletilbagetrækningresponset. Derfor blev der foretaget statistiske sammenligninger af tolerance mellem oxycodonpumpe-terede rotter og de vehikel-pumpe-implanterede rotter, idet påvirkningen fra den kirurgisk implanterede pumpe blev fraregnet som potentielt forvirrende element.

25

- Der udførtes et implantationsforsøg for at estimere den oxycodon-infusionsdosis, som ville udløse en forskydning 8 til 10 gange mod højre af dosisresponskurven for oxycodon. Det fandtes, at 1,5 mg/kg/t tilvejebragte den tætteste infusionsdosis, som approksimerede den linie, som estimeredes
- 30 at udløse et 10-ganges niveau af antinociceptiv tolerance. Infusionsdoser på

1,75 og 2,0 mg/kg/t ville have medført langt højere niveauer af tolerance, medens 1,25 ville have medført lavere niveauer af tolerance.

*Dosisrespons hos tolerante dyr*

5

Oxycodondosen på 1,5 mg/kg/t valgtes, fordi det forventedes, at der ville opstå en 8 til 10-dobling af toleranceniveauet efter en infusionsperiode på 7 dage. Som det vil fremgå af nedenstående tabel 36 resulterede en 7-dages oxycodoninfusion i tolerance, angivet ved en signifikant 8,5-ganges forskydning mod højre af dosisresponskurven for oxycodon. Rotter implanteredes kirurgisk med 2 ml 1 pumper, som infuserede saltvandsopløsning eller oxycodon i doser på 1,5 mg/kg/t i 7 dage. Rotterne blev derefter testet ved hjælp af haletilbagetrækningstesten ved 51°C varmt vand efter intravenøs indgivelse af oxycodon til opbygning af dosisresponskurver. Oxycodon ED<sub>80</sub> fandtes at være 4,82 mg/kg. Følgelig valgtes den tilsvarende naloxondosis at være 2,4 mg/kg for at holde OXN-forholdet på 2:1.

15

*Naloxon-præcipiteret afvænning hos oxycodon-afhængige rotter under anvendelse af oxycodon:naloxon i forholdet 2:1*

20

Der udførtes eksperimenter til at måle tegnene på opioide abstinenser (dvs. afhængighedssymptomer) efter i.v. indgivelse af oxycodon:naloxon i et forhold på 2:1 hos oxycodon-afhængige rotter. Hensigten med denne model var at replikere det potentielle misbrug af oxycodon:naloxon ad i.v.-vejen og påvise, at fysisk afhængige rotter ville udvise betydelige abstinenser. Sprague-Dawley rotter gjordes fysisk afhængige af oxycodon ved hjælp af kirurgisk implanterede 2 ml 1 osmotiske pumper, som infuserede oxycodon i doser på 1,5 mg/kg/t i syv dage. På forsøgsdagen blev der til rotterne intravenøst indgivet den antinociceptive ED<sub>80</sub>-dosis af oxycodon (4,8 mg/kg) og 2,4 mg/kg naloxon i forholdet 2:1 og vurderet for tegn på abstinenser i 60 minutter. En anden gruppe på 8 rotter blev indgivet "vehikel:naloxon", som var 2,4 mg/kg

30

naloxon i isotonisk saltvandsopløsning. Denne gruppe tjente til at påvise den fulde udstrækning af fysisk afhængighed i tilfælde af, at oxycodon i nærvær af naloxon undertrykte abstinenser.

## 5 *Globale vurderingsscorer*

På fig. 46 gengives den gennemsnitlige globale vurderingsscore for de grupper, som var af primær interesse i nærværende undersøgelse. Der blev gjort adskillige bemærkelsesværdige observationer i undersøgelsen. For det første blev der ikke iagttaget nogen tegn på abstinenser i vehikelpumpe-

10 grupperne, som modtog oxycodon:naloxon eller vehikel:naloxon, hvorved det påvist, at hverken det kirurgiske indgreb eller tilstedeværelsen af pumpen resulterede i stressrelateret afgivelse af endogene opioide peptider.

15 For det andet resulterede indgivelse af veh:naloxon (2,4 mg/kg) til oxycodon-pumpegruppen i robuste abstinenser, som var langvarige. Abstinenserne var intense de første 15 minutter og tog derefter af trinsvist, men forblev signifikant forhøjede gennem hele de 60-minutters observationsperiode. Hos rotter, som var injiceret med 2:1 oxycodon:naloxon, var abstinenser klart synlige

20 inden for de første 15 minutter, men den globale score var dog signifikant lavere end hos veh:naloxon-gruppen. Dog skete der det efter de 60 minutter, at de globale vurderingsscorer i 2:1 oxycodon:naloxon-gruppen steg, hvorved abstinenserne blev signifikant højere end veh:naloxon-gruppen. Det så således ud til, at oxycodon i stedet for at undertrykke abstinenser, snarere så ud

25 til at forstærke de senere stadier af naloxon-præcipiterede abstinenser.

### *Graduerede abstinestegn*

De graduerede tegn på flugtforsøg og våd-hund rysten optaltes, og der udførtes en afsluttende statistisk analyse på disse data under anvendelse af to-

30 faktor ANOVA efterfulgt af *post hoc* analyse, hvortil der anvendtes Turkey's

test. På fig. 47 gengives de gennemsnitlige graduerede tegn for de studiegrupper, som først og fremmest er af interesse i nærværende undersøgelse. Indgivelse af veh:naloxon (2,4 mg/kg) til oxycodonpumpe-gruppen resulterede i en robust abstinens, der var kortvarig og sluttede inden for de første 15 minutter. Abstinenser var ikke længere til stede i betydelig grad i løbet af den resterende tid af eksperimentet. Denne effekt er typisk for de kortvarige virkninger af naloxon på graduerede tegn hos gnavere. Tilsvarende resulterede indgivelse af oxycodon:naloxon også i abstinenser inden for de første 15 minutter. Abstinenser forekom i lave, men ikke-signifikante niveauer i fra 30 til 45 minutter, men tiltog derefter til statistisk signifikante niveauer i løbet af de 45- til 60-minutters observation. De graduerede tegn påviste, at samtidig indgivelse af oxycodon og naloxon forstærkede de senere stadier af abstinenser. Under disse betingelser kan naloxon måske virke mere potent som kompetitiv antagonist ved den mu-opioide receptor med akut indgivet oxycodon (se fig. 47).

#### *Vægttab*

Desuden oplevede de rotter, som infuseredes kronisk med oxycodon i 7 dage, signifikant vægttab i løbet af den 2,5 timer lange abstinensperiode, som det vil fremgå af fig. 48. Vægttab er et klassisk abstinestegn, som angiver forekomsten af fysisk afhængighed. Statistisk analyse angiver at det procentvise vægttab ikke var væsentligt forskelligt fra vehikel:naloxon- til oxycodon:naloxon-gruppen.

25

#### *Checkede tegn på abstinenser*

Forekomsten af checkede tegn under opioid-abstinenser blev ligeledes analyseret statistisk inden for hvert tidsinterval som det vil fremgå af (nedenstående) tabel 35 til 37. Der var adskillige bemærkelsesværdige punkter i denne undersøgelse, som fortjener nærmere beskrivelse. For det første præcipiterede naloxon ingen abstinenser i nogen af vehikelpumpe-grupperne, hvorved

30

det påvist, at hverken det kirurgiske indgreb eller tilstedeværelsen af pum-  
pen forårsagede stressrelateret afgivelse af endogene opioide peptider. For  
det andet gjaldt det for vehikel:naloxon-gruppen, at rotterne undergik robuste  
abstinenser med to af de alvorligste tegn på afhængighed – kraftig spytaf-  
5 sondring og chromodacorrhæa – til stede hos mange rotter på et eller andet  
tidspunkt.

Desuden var de checkede tegn på abstinenser stadig til stede efter 60 minut-  
ter. Disse resultater angiver, at langt lavere doser også ville have været  
10 stærkt effektive til at præcipitere abstinens via intravenøs indgivelsesvej. For  
det tredje gælder det for oxycodon:naloxon-gruppen, at tilstedeværelsen af  
oxycodon ikke mildnede manifestationen af checkede tegn i løbet af den 60-  
minutters observationsperiode.

15 Tabel 35: Sammenligning mellem checkede tegn på præcipiterede abstinenser mellem naive  
og oxycodon-afhængige rotter ved 0-15-minutters intervallet.

Naive rotter				
Tidsinterval:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min
Behandlings Challenge:	Veh-P Veh:Veh	Veh-P Oxy:Veh	Veh-P Veh:Nx	Veh-P Oxy:Nx
Checkede tegn				
Diarré	0/8	0/8	0/8	0/8
Ansigtsc fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	0/8	0/8
Synkebevægelser	0/8	0/8	0/8	0/8
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	0/8	0/8
Chromodacryorrhæa	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Abnorm positur	0/8	0/8	0/8	0/8
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilitet	0/8	0/8	0/8	0/8

Afhængige rotter					
Tidsinterval:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min	
Behandlings challenge:	Oxy-P Veh:Veh	Oxy-P Oxy:Veh	Oxy-P Veh:Nx	Oxy-P Oxy:Nx	$\chi^2$ værdi
Checkede tegn					
Diarré	0/8	0/8	1/8	1/8	0,34
Ansigt fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Synkebevægelser	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	8/8*	4/8*	25,8
Chromodacryorrhea	0/8	0/8	8/8*	5/8*	26,6
Ptosis	0/8	0/8	8/8*	7/8*	28,7
Abnorm positur	0/8	0/8	7/8*	5/8*	24,8
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	6/8*	5/8*	23,0
Irritabilitet	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

f.eks. 6/8, antal rotter, der udviser tegnet i løbet af 15. min interval / antal rotter i gruppe.

\*  $p < 0,05$ , eventualitetstabel Pearson's Chi -kvadrat analyse (kritisk værdi for 7 df = 14,1)

- 5 Tabel 36. Sammenligning af checkede tegn på præcipiterede abstinenser mellem naive og Oxycodon-afhængige rotter ved 15-30-minutters intervallet.

Naive rotter				
Tidsinterval:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min
Behandlings Challenge:	Veh-P Veh:Veh	Veh-P Oxy:Veh	Veh-P Veh:Nx	Veh-P Oxy:Nx
Checkede tegn				
Diarré	0/8	0/8	0/8	0/8
Ansigt fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	0/8	0/8
Synkebevægelser	0/8	0/8	0/8	0/8
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	0/8	0/8
Chromodacryorrhea	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Abnorm positur	0/8	0/8	0/8	0/8
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilitet	0/8	0/8	0/8	0/8

Afhængige rotter					
Tidsinterval:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min	
Behandlings Challenge:	Oxy-P Veh:Veh	Oxy-P Oxy:Veh	Oxy-P Veh:Nx	Oxy-P Oxy:Nx	$\chi^2$ værdi
Checkede tegn					
Diarré	0/8	0/8	5/8*	4/8*	19,9
Ansigt fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Synkebevægelser	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	8/8*	6/8*	27,6
Chromodacryorrhea	0/8	0/8	2/8	2/8	0,62
Ptosis	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0



Abnorm positur	0/8	0/8	6/8*	6/8*	24,4
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	3/8*	0/8	15,9
Irritabilitet	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

f.eks. 6/8, antal rotter, der udviser tegnet i løbet af 15. min interval / antal rotter i gruppe.

\*  $p < 0,05$ , eventualitetstabel Pearson's Chi -kvadrat analyse (kritisk værdi for 7 df = 14,1)

5

Tabel 37. Sammenligning af checkede tegn på præcipiterede tegn på abstinenser mellem naive og oxycodon-afhængige rotter ved 30-45-minutters intervallet.

Naive rotter				
Tidsinterval:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min
Behandlings Challenge:	Veh-P	Veh-P	Veh-P	Veh-P
Checkede tegn	Veh:Veh	Oxy:Veh	Veh:Nx	Oxy:Nx
Diarré	0/8	0/8	0/8	0/8
Ansigt fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	0/8	0/8
Synkebevægelser	0/8	0/8	0/8	0/8
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	0/8	0/8
Chromodacryorrhea	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptosis	0/8	0/8	0/8	0/8
Abnorm positur	0/8	0/8	0/8	0/8
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilitet	0/8	0/8	0/8	0/8

Afhængige rotter					
Tidsinterval:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min	
Behandlings Challenge:	Oxy-P	Oxy-P	Oxy-P	Oxy-P	$\chi^2$
Checkede tegn	Veh:Veh	Oxy:Veh	Veh:Nx	Oxy:Nx	værdi
Diarré	0/8	0/8	5/8*	5/8*	21,3
Ansigt fasciculationer eller klaprende tænder	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Synkebevægelser	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0
Kraftig spytafsondring	0/8	0/8	4/8*	5/8*	19,9
Chromodacryorrhea	0/8	0/8	3/8*	4/8*	16,4
Ptosis	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Abnorm positur	0/8	0/8	7/8*	6/8*	25,9
Erektion eller ejakulation	0/8	0/8	2/8	1/8	0,5
Irritabilitet	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

10

f.eks. 6/8, antal rotter, der udviser tegnet i løbet af 15. min interval / antal rotter i gruppe.

\*  $p < 0,05$ , eventualitetstabel Pearson's Chi -kvadrat analyse (kritisk værdi for 7 df = 14,1)

#### 4.2 Farmakokinetiske parametre

15

*Hændelser i live*

De dyr, som var forsynet med kanyle i halspulsåren, undergik de kirurgiske procedurer og implanteredes med 2 ml 1 osmotiske minipumper. Tilsvarende  
5 de dyr, som ikke var forsynet med kanyle og blev brugt til abstinensobservationer, blev de infuseret med oxycodon i en hastighed på 1,5 mg/kg/t i 7 dage. De blev opdelt i to grupper. På testdagen (dag 7) modtog gruppe 1 OXN 4,8 mg/2,4 mg/kg intravenøst, medens dyr i gruppe 2 kun blev indgivet vehiklet for at bestemme den koncentration i plasma af oxycodon, som tilvejebragtes af 2 ml 1 osmotiske minipumper i løbet af 7 dage.  
10

*Farmakokinetik af OXN hos oxycodon-afhængige dyr*

Efter 7-dages infusion med oxycodonpumpe, var oxycodon-middel (n=6)  
15  $C_{max}$ -værdien 429 ng/ml, og middel AUC-værdien i steady-state var 23621 ng.min/ml. Efter intravenøs indgivelse af OXN 4,8:2,4 mg/kg til afhængige dyr, var oxycodon-middel (n=7)  $C_{max}$ -værdien 517 ng/ml, og den gennemsnitlige  $AUC_{0-75min}$ -værdi var 26443 ng.min/ml. Statistisk analyse (t-tests: to-prøve under antagelse af lige varianser og parrede Two Sam Pie for gennemsnit) angav, at  $C_{max}$ - og AUC-værdierne hos oxycodon-afhængige rotter  
20 ikke var væsentligt forskellige efter intravenøs indgivelse af enten vehikel eller oxycodon:naloxon ved 4,8:2,4 mg/kg. Det kan skyldes den korte prøveperiode på 75 minutter, som ikke var tilstrækkelig til at detektere nogen PK-forskelle mellem de to grupper, især når begge grupper havde relativt høje  
25 niveauer af oxycodon ved infusionens afslutning.

Efter intravenøs indgivelse af OXN til afhængige dyr, var de gennemsnitlige (n=7)  $C_{max}$ -værdier, som er forbundet med abstinensobservationer 517 ng/ml for oxycodon og 124 ng/ml for naloxon, hvilket førte til et tilsvarende forhold  
30 mellem oxycodon/naloxon på 4,2:1. De gennemsnitlige  $AUC_{0-75 min}$ -værdier var 26443 ng.min/ml for oxycodon og 5889 ng.min/ml for naloxon, hvilket før-

te til et forhold mellem oxycodon:naloxon i plasma på 4,5:1. Overensstemmende med farmakologi-observationerne forblev de individuelle forhold mellem oxycodon/naloxon i plasma hos dyr, hvortil der var indgivet OXN intravenøst, lav i de senere stadier af abstinenser, f.eks. udviste tidspunktet ved 75 minutter et forhold mellem oxycodon:naloxon i plasma, som rangerede mellem 3:1 og 7:1.

## 5. Konklusioner

10 Intravenøs indgivelse af OXN resulterede i betydelige naloxon-abstinenser som målt med både graduerede og checkede tegn på abstinenser under hele den 60-minutters observationsperiode. Faktisk så det ud til, at forholdet oxycodon:naloxon på 2:1 forstærkede de senere stadier af abstinenser sammenlignet med rotter, hvortil der kun var indgivet naloxon. Således så det ud til, at  
15 oxycodon snarere end at undertrykke abstinenser opretholdt de senere stadier af naloxon-præcipiterede abstinenser. Et lavt forhold mellem oxycodon:naloxon i plasma så ud til at være forbundet med abstinenserne gennem hele den 60-minutters observationsperiode. Dette er overensstemmende med farmakologiobservationerne, hvor de individuelle middelforhold mellem  
20 oxycodon:naloxon i plasma hos dyr, hvortil der blev indgivet OXN, forblev lav i de senere stadier af abstinenser.

### **Eksperiment 6: Effekt af opskalering af produktion på farmakokinetikken af oxycodon og naloxon**

25

#### 1. Formål

Formålet med denne undersøgelse var at etablere bioækvivalensen af både oxycodon og naloxon (eller surrogat) fra en fast kombination PR tablet OXN  
30 10/5 (indeholdende 10 mg oxycodon HCl og 5 mg naloxon HCl) fremstillet

som et batch i lille målestok med OXN 10/5 fremstillet som batch i stor målestok ved at sammenligne AUC-forholdet og  $C_{max}$ -forholdet som primære mål.

Det var et yderligere formål at etablere bioækvivalensen af både oxycodon  
5 og naloxon (eller surrogat) fra en fast-kombinations PR-tablet OXN 40/20 (indeholdende 40 mg oxycodon HCl og 20 mg naloxon HCl) fremstillet som et batch i lille målestok med OXN 40/20 fremstillet som batch i stor målestok ved at sammenligne AUC-forholdet og

## 10 2. Testpopulation

Det totale antal individer, der deltog, var 40. Inkluderingskriterierne var raske  
mænd og kvinder, som var mellem 18 og 50 år gamle, og som ikke havde  
nogen klinisk signifikant medicinsk historie og hvis praktiserende læge (hvor  
15 relevant) bekræftede, at de var egnede til at deltage i kliniske undersøgelser.

## 3. Studiedesign, forsøgsbehandling, dosis og indgivelsesmåde

### *Indgivne præparater*

20

Der blev indgivet de samme præparater som i eksempel 2.

### *Undersøgelsens udformning*

25 Undersøgelsen var en open-label, enkelt-dosis, randomiseret, 4-behandlings, 4-periode, krydsover-undersøgelse

### *Forsøgsbehandling og indgivelsesmåde*

30 Oxycodon/naloxon PR tabletter 10/5 (OXN 10/5), en PR kombinationstablet indeholdende 10 mg oxycodon HCl og 5 mg naloxon HCl, samt oxycod-

don/naloxon PR tabletter 40/20 (OXN 40/20), en PR kombinationstablet indeholdende 40 mg oxycodon HCl og 20 mg naloxon HCl anvendtes. Begge forsøgsbehandlinger var ekstruderede formulationer og fremstilledes som batches i stor målestok.

5

Behandling A: 4 tabletter OXN 10/5 (batch i stor målestok) indtaget oralt efter 10 timers faste natten over

10

Behandling B: 1 tablet OXN 40/20 (batch i stor målestok) indtaget oralt efter 10 timers faste natten over

Referencebehandlingen var oxycodon/naloxon PR tabletter 10/5 (OXN 10/5), en PR kombinationstablet indeholdende 10 mg oxycodon HCl og 5 mg naloxon HCl, samt oxycodon/naloxon PR tabletter 40/20 (OXN 40/20), en PR kombinationstablet indeholdende 40 mg oxycodon HCl og 20 mg naloxon HCl. Referencebehandlingerne var i ekstruderet formulation og fremstilledes som batches i lille målestok.

15

20

Behandling C: 4 tabletter OXN 10/5 (batch i lille målestok) indtaget oralt efter 10 timers faste natten over

Behandling D: 1 tablet OXN 40/20 (batch i lille målestok) indtaget oralt efter 10 timers faste natten over

25 *Varighed af behandling og varighed af undersøgelse:*

Screeningsperiode  $\leq$  21 dage, farmakokinetisk prøvetagning fandt sted i 96 timer for hver af de 4 behandlingsperioder, med en 7-dages udvaskning mellem hver dosering af behandlingsperioden, samt en post-studieevaluering 7-10 dage efter dosering af den sidste behandlingsperiode, i alt i 49-52 dage.

30

*Målinger af medikamentkoncentration*

Prædosis på dag 1 af den respektive studieperiode og ved 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 og 96 timer postdosis (22  
5 blodprøver pr. doseringsperiode).

Hvis individerne oplevede opkastninger inden for 12 timer efter dosering, skulle der ikke foretages nogen yderligere farmakokinetisk prøvetagning resten af studieperioden.

10

*Bioanalytiske fremgangsmåder*

Plasmaprøverne analyseredes for oxycodon, noroxycodon, oxymorfon samt noroxymorfon og for naloxon, 6 $\beta$ -naloxol, naloxon-3-glucuronid samt 6 $\beta$ -  
15 naloxol-glucuronid ved validerede bioanalytiske assays.

*Farmakokinetiske analyser:*

Farmakokinetiske parametre for samtlige analyser blev opsummeret deskriptivt efter behandling. Der udførtes ikke yderligere farmakokinetiske analyser, idet data kun blev indsamlet for en behandlingsperiode.

20

4. Resultater

25 Tidsdata om koncentration i plasma indsamledes kun for en behandlingsperiode, og derfor var det ikke muligt at foretage nogen krydsoversammenligning mellem behandlingerne. Følgelig blev der ikke lavet nogen formel, statistisk vurdering til sammenligning af nogen af behandlingerne, men de var begrænset til deskriptive statistikker for de udledte farmakokinetiske parametre.  
30

Middelparametrene, der opsummeres i nedenstående tabel 38, angiver, at der ikke var nogen åbenlyse forskelle mellem behandlingsgrupperne af samme styrke, og understøtter, at der ikke findes nogen relevante forskelle mellem fremstilling af batches i lille laboratoriemålestok og fremstilling af batches i stor laboratoriemålestok.

Tabel 38: Farmakokinetiske parametre

<i>Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for Oxycodon</i>				
	OXN 40/20	OXN 40/20	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5
	stor	lille	stor	lille
AUC <sub>t</sub> (ng.t/ml)*	501,8	502,4	485,0	423,5
(SD)	(100,90)	(144,44)	(80,88)	(106,19)
A	7	8	5	5
AUC <sub>INF</sub> (ng.t/ml)*	503,6	504,0	486,4	424,4
(SD)	(100,69)	(144,52)	(81,34)	(106,36)
A	7	8	5	5
C <sub>max</sub> (ng./ml)*	37,40	39,23	38,22	35,36
(SD)	(6,44)	(7,20)	(8,52)	(6,56)
A	7	8	5	5
t <sub>max</sub> (t)**	3,5	3,5	3,5	4
(Interval)	(1,5 - 6)	(2 - 5)	(2,5 - 5)	(1,5 - 5)
A	7	8	5	5
t <sub>1/2Z</sub> (t)*	4,55	4,02	4,36	3,96
(SD)	(0,77)	(0,89)	(0,83)	(0,67)
A	7	8	5	5
* Aritmetisk gennemsnit, standardafvigelse			**Median, interval	

<i>Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for Naloxone-3-glucuronid</i>				
	OXN 40/20	OXN 40/20	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5
	stor	lille	stor	lille
AUCt (ng.t/ml)*	670,6	662,5	681,2	607,2
(SD)	(159,39)	(108,45)	(73,89)	(217,09)
A	7	8	5	5
AUCINF (ng.t/ml)*	679,2	658,5	660,8	617,6
(SD)	(154,94)	(116,00)	(55,88)	(208,54)
A	7	7	4	5
Cmax (ng./ml)*	78,55	81,71	84,66	86,66
(SD)	(18,03)	(25,76)	(15,83)	(39,43)
A	7	8	5	5
tmax (t)**	1	0,75	0,5	1
(Interval)	(0,5 - 2,5)	(0,5 - 4)	(0,5 - 5)	(0,5 - 1,5)
A	7	8	5	5
t1/2Z (t)*	11,56	8,37	9,50	9,36
(SD)	(3,86)	(2,21)	(1,43)	(3,41)
A	7	7	4	5

\* Aritmetisk gennemsnit, standardafvigelse \*\*Median, interval

Ovenstående eksperimenter viser klart, at et forhold på 2:1 mellem oxycodon og naloxon er særligt hensigtsmæssig til at tilvejebringe analgesisk effektivitet, god tålbarehed, forbedret tarmfunktion, reducerede bivirkninger, ingen stigning i uønskede virkninger, ingen levnedsmiddelvirkning og udvirker abstinenssymptomer hos opioid-afhængige individer.

I lyset af ovenstående, angår nogle udførelsesformer for frembringelsen:

- 10 1. En doseringsform omfattende oxycodon og/eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og naloxon og/eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, som



- tilvejebringer en  $t_{\max}$  for oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ved ca. 1 til ca. 17 timer, ca. 2 til ca. 15 timer, ca. 3 til ca. 8 timer eller ca. 4 til ca. 5 timer efter indgivelse til humanpatienter.
- 5 2. Doseringsform ifølge 1., som tilvejebringer forbedret tarmfunktion under smertebehandling, især en forbedring i den gennemsnitlige score for tarmfunktion på mindst ca. 5, mindst ca. 8, mindst ca. 10 eller mindst ca. 15 minutter 15 efter indgivelse til humanpatienter, hvor den gennemsnitlige score for tarmfunktion måles med en numerisk analog skala, som går fra 0 til 100.
- 10 3. Doseringsform ifølge 1. eller 2., som tilvejebringer en analgesisk virkning i mindst 12 timer eller mindst 24 timer efter indgivelse til humanpatienter.
4. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 3., som tilvejebringer en AUCt-værdi 15 for oxycodon på ca. 100 ng·t/ml til ca. 600 ng·t/ml, ca. 400 ng·t/ml til ca. 550 ng·t/ml, eller ca. 450 ng·t/ml til ca. 510 ng·t/ml.
5. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 4., som tilvejebringer en  $C_{\max}$  for oxycodon på ca. 5 ng/ml til ca. 50 ng/ml, ca. 30 ng/ml til ca. 40 ng/ml eller ca. 35 20 ng/ml.
6. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 5., hvor oxycodon og/eller naloxon frigives fra præparatet som depot, på invariant og/eller uafhængig måde.
- 25 7. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 6., hvor oxycodon og/eller naloxon er til stede i form af et farmaceutisk acceptabelt salt.
8. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 7., hvor oxycodon og/eller naloxon er 30 til stede i form af et hydrochlorid, sulfat, bisulfat, tartrat, nitrat, citrat, bitatrat, phosphat, malat, maleat, hydrobromid, hydroiodid, fumarat eller succinat.

9. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 8. hvor oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i en enhedsdoseringsmængde, som er større end enhedsdoseringsmængden af naloxon.
- 5 10. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 9., hvor naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i en mængde på ca. 1 til ca. 50 mg, på ca. 5 til ca. 20 mg, eller ca. 10 mg.
- 10 11. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 10., hvor oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i en mængde på ca. 10 til ca. 150 mg, ca. 20 til ca. 80 mg eller ca. 40 mg.
- 15 12. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 11., hvor oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i vægtforhold på 25:1, 20:1, 15:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 eller 1:1.
13. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 12., hvor præparatet omfatter en ikke-kvældende og ikke-erosiv diffusionsmatrix.
- 20 14. Doseringsform ifølge 13., hvor diffusionsmatrixen omfatter mindst en ethylcellulosekomponent og mindst en fedtalkohol.
15. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 14., hvor præparatet omfatter fyldstoffer, smøremidler, strømningsmidler og/eller plasticeringsmidler.
- 25 16. Doseringsform ifølge 15., hvor smøremidlet vælges blandt magnesiumstearat, calciumstearat og/eller calciumlaureat og/eller fedtsyrer og fortrinsvis er stearinsyre.

17. Doseringsform ifølge 15. eller 16., hvor strømningsmidlet udvælges blandt højtdispergerbart silicium, fortrinsvis Aerosil®, talkum, majsstivelse, magnesiumoxid og magnesiumstearat og/eller calciumstearat.
- 5 18. Doseringsform ifølge ethvert af 14. til 17., hvor fedtalkoholen udvælges blandt lauryl, myrestyl, stearyl, cetostearyl, ceryl og/eller cetylalkohol, og er fortrinsvis stearylalkohol.
19. Doseringsform ifølge ethvert af 14. til 18., hvor ethylcellulosekomponenten er en polymerblanding indeholdende ethylcellulose.
- 10 20. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 19., hvor doseringsformen er blevet formuleret til oral, nasal, rektal påføring og/eller til påføring ved inhalation.
- 15 21. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 20., hvor doseringsformen er en tablet, pille, kapsel, et granulat og/eller pulver.
22. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 21., hvor doseringsformen eller prækursere deraf fremstilles ved ekstrudering.
- 20 23. Doseringsform ifølge ethvert af 1. til 22., som er hensigtsmæssigt til stabil opbevaring over en periode på mindst to år under standardbetingelser (60 % relativ fugtighed, 25°C) i overensstemmelse med retningslinier for tilladelse.
- 25 24. Anvendelse af doseringsformerne ifølge 1. til 23. til fremstilling af et farmaceutisk præparat til smertebehandling.
25. Anvendelse af doseringsformerne ifølge 1. til 23. til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af smerte og forstoppelse under smerte-
- 30 behandling.

Idet foretrukne udførelsesformer for den foreliggende frembringelse hermed er beskrevet, vil det forstås, at frembringelsen defineret i ovenstående afsnit ikke skal anses for at være begrænset til de specifikke detaljer, som er angivet i ovenstående beskrivelse, idet det vil være muligt at foretage mange  
5 åbenlyse variationer deraf uden at afvige fra den foreliggende frembringelses ånd og omfang.

Samtlige dokumenter, der citeres eller henvises til heri ("heri fremdragne dokumenter"), herunder producenters instruktioner, beskrivelser, produktspecifikationer og produktark for ethvert heri nævnt produkt eller et hvert dokument, der er henvist til heri, medtages herved ved henvisning. Citering eller  
10 identifikation af ethvert dokument i denne ansøgning er ikke en indrømmelse af, at et sådant dokument er til rådighed som kendt teknik i forhold til den foreliggende frembringelse. Det er ikke hensigten, at detailbeskrivelsen, som  
15 angiver eksempler, skal begrænse frembringelsen til kun at omfatte de specifikt beskrevne udførelsesformer.

Brugsmodelkrav

1. En doseringsform omfattende oxycodon og/eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og naloxon og/eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, som tilvejebringer en  $t_{max}$  for oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ved ca. 1 til ca. 17 timer, ved ca. 2 til ca. 15 timer, ved ca. 3 til ca. 8 timer eller ved ca. 4 til ca. 5 timer efter indgivelse af enkeltdosis til raske, humanindivider.
2. Doseringsform ifølge krav 1, som tilvejebringer forbedret tarmfunktion under smertebehandling, især en forbedring i den gennemsnitlige score for tarmfunktion på mindst ca. 5, mindst ca. 8, mindst ca. 10 eller mindst ca. 15 minutter 15 efter indgivelse i steady-state til humanpatienter, hvor den gennemsnitlige score for tarmfunktion måles med en numerisk analogskala, som går fra 0 til 100.
3. Doseringsform ifølge krav 1 eller 2, som tilvejebringer en analgesisk virkning i mindst 12 timer eller mindst 24 timer efter indgivelse i steady-state til humanpatienter eller raske humanindivider.
4. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, som tilvejebringer en AUCt-værdi for oxycodon på ca. 100 ng·t/ml til ca. 600 ng·t/ml, ca. 400 ng·t/ml til ca. 550 ng·t/ml, eller ca. 450 til ca. 510 ng·t/ml efter indgivelse af enkeltdosis til raske humanindivider.
5. Doseringsform ifølge et hvilket som helst de foregående krav, som tilvejebringer en  $C_{max}$  for oxycodon på ca. 5 ng/ml til ca. 50 ng/ml, ca. 30 ng/ml til ca. 40 ng/ml eller ca. 35 ng/ml efter indgivelse af enkeltdosis til raske humanindivider.

6. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, som med hensyn til effektivitet rangeres som god eller meget god af mere end 50 % af patienter og fortrinsvis af mere end 70 % af patienter.
- 5 7. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, som med hensyn til tålbarethet rangeres som god eller meget god af mere end 60 % af patienter og fortrinsvis af mere end 70 % eller endog 80 % af patienter.
8. Doseringsform ifølge et hvilket som helst de foregående krav, som tilvejebringer en reduktion af det antal dage, hvor der indtages afføringsmiddel, med mindst 10 %, fortrinsvis med mindst 20 %, mere fortrinsvis med mindst 25 % og endnu mere fortrinsvis med mindst 30 %.
- 10 9. Doseringsform ifølge et hvilket som helst de foregående krav, som tilvejebringer et forbedret bivirkningsprofil.
- 15 10. Doseringsform ifølge et hvilket som helst de foregående krav, som ikke udviser nogen levnedsmiddeleffekt.
- 20 11. Doseringsform ifølge et hvilket som helst de foregående krav, som præcipiterer abstinenssymptomer hos opioid-afhængige humanindivider.
12. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor oxycodon og/eller naloxon er til stede i form af et hydrochlorid.
- 25 13. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf og naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i et vægtforhold på 2:1.
- 30 14. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor naloxon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i en mængde på

ca. 10 til ca. 40 mg, og fortrinsvis ca. 20, og hvor oxycodon eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf er til stede i en mængde på ca. 10 til ca. 160 mg og fortrinsvis ca. 80 mg eller ca. 40 mg.

- 5 15. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor oxycodon og/eller naloxon frigives fra præparatet som depot, på invariant og/eller uafhængig måde.
16. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor  
10 præparatet omfatter en ikke-kvældende og ikke-erosiv diffusionsmatrix.
17. Doseringsform ifølge krav 16, hvor diffusionsmatrixen omfatter mindst en ethylcellulosekomponent og mindst en fedtalkohol.
- 15 18. Doseringsform ifølge krav 17, hvor fedtalkohlen udvælges blandt lauryl, myrestyl, stearyl, cetostearyl, ceryl og/eller cetylalkohol, og fortrinsvis er stearylalkohol.
19. Doseringsform ifølge krav 17 eller 18, hvor ethylcellulosekomponenten er  
20 en polymerblanding indeholdende ethylcellulose.
20. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor doseringsformen er blevet formuleret til oral, nasal, rektal påføring og/eller til påføring ved inhalation.  
25
21. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, hvor doseringsformen eller prækursere deraf fremstilles ved ekstrudering.
22. Doseringsform ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, som er  
30 hensigtsmæssig til stabil opbevaring over en periode på mindst to år under

standardbetingelser (60 % relativ fugtighed, 25°C) i overensstemmelse med retningslinier for tilladelse fra FSA eller EMEA.