



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 1 765 288 B1**

(51)

Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number:	E007505	(73) Patendiomanik:	
(11) Patendikirjelduse tõlke number:	EE-EP 1 765 288	Novartis AG	
(30) Prioriteediandmed:	18.06.2004 US 580848 P	Lichtstrasse 35,	
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev:	20.06.2005	4056 Basel, CH	
(96) Euroopa patendi- taotluse number:	05766064.9	(72) Leiutise autorid:	
(97) Euroopa patendi väljaand- misest teatamise kuupäev:	07.11.2012	CHALLONER, Peter	
(97) Euroopa patendi number:	EP 1 765 288	4560 Horton Street, Emeryville,	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev:	24.01.2013	CA 94608-2916, US	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev:	15.04.2013	RODRIGUEZ, Carlos	
		4560 Horton Street, Emeryville,	
		CA 94608-2916, US	
		TARARA, Thomas, E.	
		1233 Paloma Avenue, Burlingame,	
		CA 94101, US	
		LORD, John, D.	
		326 Belmont Avenue, Redwood City,	
		CA 94061, US	
		SAMARA, Emil	
		Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.,	
		4560 Horton Street Emeryville,	
		CA 94608-2916, US	
		(74) Patendivolinik:	
		Leevi Markus	
		Patendibüroo Käosaar & Co OÜ	
		Tähe 94, 50107 Tartu, EE	

(54) Tobramütsiini formulatsioonid endobronhiaalsete nakkuste raviks

Tobramütsiini formulatsioonid endobronhiaalsete nakkuste raviks

LEIUTISE VALDKOND

Käesolev leiutis on seotud uute ja täiustatud ravimeetoditega vastuvõtlike endobronhiaalsete nakkuste raviks aminoglükosiidi antibiootikumidega kuiva pulbriga, nagu näiteks tobramütsiin.

TEHNIKA TASE

Tsüstiline fibroos (CF) on Ühendriikides ja Põhja-Euroopas kõige levinum eluiga lühendav geneetiline haigus, mis mõjutab Ameerika Ühendriikides umbes 30 000 inimest (Cunningham, J.C. et al., „*An Introduction to Cystic Fibrosis for Patients and Families*,“ 5. köide, Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation (2003)) ja samaväärset hulka Lääne-Euroopas. Geneetiline defekt on selle autosoom-retsessiivse haiguse puhul CF transmembraanse juhtivuse regulatsiooni geeni (CFTR) mutatsioon, mis kodeerib kloriidi kanali valku (Collins, F.S., „*Cystic Fibrosis Molecular Biology and Therapeutic Implications*,“ Science 256: 774-779 (1992)). CF-i all kannatavatel inimestel esineb kõhunäärme puudulikkuse tõttu tavaliselt kroonilisi endobronhiaalseid nakkusi, sinusiiti ja malabsorptsiooni, suurenenud soolakadu higi kaudu, obstruktiivset hepatobiliaarset haigust ja vähenenud viljakust (FitzSimmons, S.C., „*The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis*,“ J Pediatr 122:1-9 (1993)). Hingamisteede haigused põhjustavad suure osa surmajuhtumitest ja CF-i all kannatavatel inimestel põhjustavad need surmajuhtumitest 90% (Cystic Fibrosis Foundation, *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report*, Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, (2004); Davis, P.B. et al., „*Cystic fibrosis*,“ Amer J. Respir Crit Care Med 154(5):1229-56 (1996)). CF-i puhul on kopsude toimivus (mõõdetuna forsseeritud väljahingamismahuna 1 sekundis (prognoositav FEV₁ %) tähtis faktor eluea ennustamisel. Võimalus, et grupp CF-iga inimesi elab veel kaks aastat, väheneb kaks korda iga prognoositav FEV₁ protsendi 10% võrra vähenemisega, ja inimestel, kelle FEV₁ on 30% alla prognoositava, on väljavaade elada veel kaks aastat alla 50% (Kerem, E. et al., „*Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis*,“ N Engl J Med 326:1187-1191 (1992)). Kopsude töö vähenemise ulatus

varieerub nii vastavalt üksikisikutele kui individuaalselt vastavalt ajale. Retrospektiivsed pikaajalised uuringud näitavad, et degenerereerumise määrad varieeruvad vähemast kui 2% prognoositavast FEV₁ protsendist aastas üle 9% prognoositava FEV₁ protsendini aastas, kusjuures üldine vähenemismäär seostub tugevalt vanusega surma ajal (Corey, M. et al., „*Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis*,“ J Pediatr 131(6):809-1 (1997)).

CF patsientidele on iseloomulik paksenenud lima, mida põhjustab häiritud epiteelsete ionide transport, mis piirab peremeesorganismi kopsude kaitsevõimet ja mille tulemuseks on suurenenud tundlikkus varastele endobronhiaalsetele nakkustele bakteritega *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ja *P. aeruginosa*. Noorukieaks leidub enamiku CF-iga inimeste rögas *P. aeruginosa*-t (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report (2004)). Kroonilised endobronhiaalsed nakkused, eriti *P. aeruginosa* puhul, tekitavad hingamisteedes püsiva põletikuvastuse, mis kiirendab progresseeruvat obstruktiivset haigust, millele on iseloomulik difuusne bronhiektasia (Davis, P.B. et al. (1996), *supra*; Winnie, G.B. et al., „*Respiratory Tract Colonization with Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis: Correlations Between Anti-Pseudomonas aeruginosa Antibody Levels And Pulmonary Function*,“ Pediatr Pulmonol 10:92-100 (1991); Ballman, M. et al. „*Long Term Follow Up of Changes in FEV1 and Treatment Intensity During Pseudomonas Aeruginosa Colonisation in Patients with Cystic Fibrosis*,“ Thorax 53:732-737 (1998); Pamukcu, A. et al., „*Effects of Pseudomonas aeruginosa Colonization on Lung Function and Anthropometric Variables in Children with Cystic Fibrosis*,“ Pediatr Pulmonol 19:10-15 (1995)). Kroonilise *P. aeruginosa* nakkusega seostatav märkimisväärselt suurenenud suremus (Henry, R.L. et al., „*Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a Marker of Poor Survival in Cystic Fibrosis*,“ Pediatr Pulmonol 12(3):158-61 (1992)) ja märkimisväärne seos kroonilise *P. aeruginosa* nakkuse varase saamise ja laste suremuse vahel (Demko, C.A. et al., „*Gender Differences in Cystic Fibrosis: Pseudomonas aeruginosa Infection*,“ J Clin Epidemiol 48:1041-1049 (1995)) viitavad seosele kroonilise endobronhiaalse *P. aeruginosa* nakkuse saamise, kopsupõletiku, kopsude töövõime vähenemise ja lõpuks saabuva surma vahel. Krooniliste haiguste ravivõtted, mis kas siis vähendavad bakterite hulka kopsus

(MacLusky, I.B. et al, „*Long-term Effects of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis Colonized with Pseudomonas aeruginosa*,“ *Pediatr Pulmonol* 7(1):42-8 (1989)) või vähendavad järgnenud põletikku (Konstan, M.W. et al., „*Effect of high-dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis*,“ *N Engl J Med* 332(13):848-54 (1995)) on tõestatud efektiivsusega nakatunud patsientide kopsude töövõime vähenemise pidurdamisel.

Minevikus oli tavapärane *P. aeruginosa* endobronhiaalsete nakkuste ravi 14 kuni 21 päeva parenteraalsete antipseudomonaalsete antibiootikumide manustamist, mille hulka kuulus tavaliselt aminoglükosiid. Ent ülimalt polaarsete ainetena jõuavad parenteraalsed aminoglükosiidid endobronhiaalsesse ruumi kehvalt. Et parenteraalse manustamisega nakkuskohas piisavat ravimikogust saavutada, on vaja seerumitasemeid, mis ulatuvad nefro-, vestibulaarse ja ototoksilisuseni („*American Academy of Otolaryngology. Guide for the evaluation of hearing handicap*,“ *JAMA* 241 (19):2055-9 (1979); Brummett, R.E., „*Drug-induced ototoxicity*,“ *Drugs* 19:412-28 (1980)).

Sobivaks alternatiiviks oleks aminoglükosiidide sissehingamise teel manustamine, mis viib antibiootikumi suures kontsentratsioonis otse nakkuskohta endobronhiaalses ruumis, samal ajal süsteemset biosaadavust minimeerides (Touw, D.J. et al., „*Inhalation of Antibiotics in Cystic Fibrosis*,“ *Eur Respir J* 8:1594-604 (1995); Rosenfeld, M. et al., „*Aerosolized Antibiotics for Bacterial Lower Airway Infections: Principles, Efficacy, and Pitfalls*,“ *Clinical Pulmonary Medicine* 4(2): 101-12 (1997)).

Praegune standard CF-iga patsientide *P. aeruginosa* nakkuse raviks on sissehingatav TOBI® tobramütsiinilahus, mis on säilitusainetevaba, stabiilne ja mugav tobramütsiini koostis (60 mg/ml tobramütsiini 5 ml 1/4 tavalises soolalahuses) pihusti abil manustamiseks, tootja PathoGenesis Corporation, Seattle, Washington (nüüd Chiron Corporation, Emeryville, California). Kombinatsioon 5 ml BID TOBI doosist (300 mg tobramütsiini) ja PARI LC PLUS/PulmoAide kompressoriga kandesüsteemist kiideti USA Toidu- ja Raviameti (FDA) poolt heaks NDA 50-753 alusel detsembris 1997 kroonilise vahelduva ravina CF-iga patsientidel *P. aeruginosaga* toimetulekuks, ning on tänase päevani selle ravi standardiks. Kaubanduses saadaoleva 300 mg TOBI

annuse sissehingamise protsess võib võtta 20 minutit annuse kohta, millele lisandub veelgi aega seadme ülespanekuks ja pihusti puhastamiseks. 5 ml annuse aerosoolset manustamist, mis koosneb 300 mg tobramütsiiniist veerandis tavalises soolalahuses *P. aeruginosa* arvukuse vähendamiseks patsiendi endobronhiaalses ruumis, on kirjeldatud ka patendis U.S. Pat. No. 5,508,269.

Tobramütsiin on aminoglükosiidi antibiootikum, mida toodab aktinomütseet *Streptomyces tenebrarius*. Tobramütsiin on madalatel kontsentratsioonidel (<4 µg/ml) efektiivne paljude Gram-negatiivsete bakterite kasvu piiramisel ja võib teatud tingimustel olla bakteritsiidne (Neu, H.C., „*Tobramycin: an overview*,“ J Infect Dis 134: Suppl: S3-19 (1976)). Tobramütsiin imendub limaskestadel kehvalt, mistõttu on tavaliselt vajalik parenteraalne manustamine. Lisaks piirab tobramütsiini aktiivsust mädane röga: divalentsete kationide suur kontsentratsioon, happelised tingimused, suurenenud iooniline tugevus ja ravimit siduvad makromolekulid vähendavad kõik selles keskkonnas tobramütsiini mõju.

Nende piiravate mõjude ületamiseks vajatakse hinnanguliselt tobramütsiini 5 kuni 10 korda suuremat kontsentratsiooni rögas (Levy, J. et al., „*Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum*,“ J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

Kehvalt imenduva antibiootikumi tobramütsiini manustamise efektiivsust CF-iga patsientide hingamisteedesse aerosoolina on põhjalikult kirjeldatud. Enamik sellest tööst on tehtud krooniliste *P. aeruginosa* kopsunakkuste raviks tsüstilise fibroosiga (CF) patsientidel. Näiteks demonstreeris mitmekeskuseline topeltpime platseebo-kontrollitud ristuv uuring, kus 71 CF patsiendile manustati 600 mg t.i.d. aerosoolset tobramütsiini *P. aeruginosa* põhjustatud endobronhiaalsete nakkuste vastu, selle patogeeni märkimisväärtset vähenemist röga tiheduses ning ka paranenud spiromeetriatulemusi ravigrupis. Tobramütsiinile ülimalt resistentsete *P. aeruginosa* tüvede teke (defineeritud kui MIC ≥128 µg/ml) oli platseebo- ja ravigrupis võrreldav. Gram-negatiivsete organismide olemasolu rögas, mis ei olnud *P. aeruginosa* ja mis olid sisuliselt tobramütsiinile resistentsed, ilmnes tobramütsiini või platseebo manustamisel võrdse sagedusega (Ramsey, B. et al.,

„Response to Letter to the Editor: Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis,” N Engl J Med 329:1660 (1993)).

Kuigi see režiim osutus nii ohutuks kui efektiivseks, on see kallis ja ebamugav. Uuring, mis viidi läbi Lastehaigla CF keskuse patsientidel Seattle'is, Washingtonis

5 1993. aastal minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide (MIC) kindlaks määramiseks *P. aeruginosa* isolaatides algsetest rögakultuuridest, tegi kindlaks, et 90% isolaatidest olid MICid ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ ja 98% kõigist isolaatidest olid MICid ≤ 128 $\mu\text{g/ml}$. Sellest uuringust nähtub, et rögas tobramütsiini kontsentratsiooni 128 $\mu\text{g/ml}$ saavutamine peaks CF patsientidel edukalt endobronhiaalseid nakkusi ravima

10 (Levy, J. et al., „Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum,” J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

Randomiseeritud ristatud uuring võrdles erinevate pihustite võimet tobramütsiini manustada, mõõtes maksimaalseid tobramütsiini kontsentratsioone röganäidistes,

15 mis võeti kümme minutit pärast aerosoolidoosi saamist. Selles uuringus manustati TOBI® sissehingatavat tobramütsiinilahust, PathoGenesis Corporation, Seattle, Washington (nüüd Chiron Corporation, Emeryville, California), mis sisaldab 60 mg/ml tobramütsiini 5 ml veerandis (1/4) tavalises soolalahuses, kasutades PARI® LC pihustit, PARI Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia. See

20 manustamissüsteem manustas uuringu kohaselt keskmise maksimaalse tobramütsiini kontsentratsiooni rögas 678,8 $\mu\text{g/g}$ (s.d. 661,0 $\mu\text{g/g}$) ja mediaanse maksimaalse tobramütsiini kontsentratsiooni rögas 433,0 $\mu\text{g/g}$. Ainult 13% patsientidel olid rögasemed ≤ 128 $\mu\text{g/g}$; 87% patsientidest saavutasid rögasemed ≥ 128 $\mu\text{g/g}$ (Eisenberg, J. et al., „A Comparison of Peak Sputum

25 Tobramycin Concentration in Patients With Cystic Fibrosis Using Jet and Ultrasonic Nebulizer Systems. Aerosolized Tobramycin Study Group,” Chest 111(4):955-962 (1997)). Hiljuti lisati PARI® LC pihustile ühesuunalise voolu klapiid ja see nimetati ümber PARI® LC PLUSiks. Ühesuunalised klapiid PARI® LC PLUSis lasevad manustada rohkem ravimit kui PARI® LC pihusti, samal ajal

30 vähendades ravimi kogemata väljatilkumise võimalust ja võimaldades kasutada väljahingamisel filtrit. Kogemused on näidanud, et PARI LC PLUS pihustit kasutades saadud keskmised maksimaalsed tobramütsiini kontsentratsioonid

rõgas on märkimisväärselt suuremad kui PARI[®] LC pihustit kasutades, vastavalt Eisenberg et al. (1997), *supra* kirjeldatule.

Lisaks eelnevale kirjeldavad Ramsey, B. W. et al., „*Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group.*“ N. Engl. J. Med. 340(1):23-30 (1999) kahte platseebo-kontrollitud multikeskuselise randomiseeritud topeltpimedat kliinilist uuringut sissehingatava vedelaerosoolse tobramütsiini vahelduva manustamise kohta tsüstilise fibroosiga patsientidele, kellel on *P. aeruginosa* nakkus. Nendes uuringutes randomiseeriti viissada kakskümmend katsealust saama kas siis 300 mg sissehingatavat tobramütsiini või platseebot kaks korda päevas 28 päeva, millele järgnes 28 päeva ilma uuritava ravimita. Katsealused olid ravil või platseebol kolm „sisse-välja“ tsükli, kokku 24 nädalat. Efektiivsuse muutujate hulka kuulus *P. aeruginosa* tihedus. Tobramütsiiniga ravitud patsientidel oli nädalate 0 ja 20 vahel keskmiselt 0,8 log₁₀ vähenemine *P. aeruginosa* tiheduses võrreldes 0,3 log₁₀ suurenemisega platseebo-ravitud patsientidel (P<0,001). Tobramütsiiniga ravitud patsientidel ilmnas nädalast 0 nädalani 4 keskmiselt 1,9 log₁₀ vähenemine *P. aeruginosa* tiheduses võrreldes platseebo-ravitud patsientidega, kellel muutusi ei ilmnunud (P<0,001).

United States Patent nr. 6,890,907 ja United States Published Patent Application 2003/0143162 A1 avaldavad, et endobronhiaalse nakkuse all kannatavaid patsiente saab edukalt ravida, manustades patsiendile sissehingamiseks annuse 4,0 ml või vähem pihustatud vedelat aerosoolkoostist, mis koosneb umbes 60 kuni umbes 200 mg/ml aminoglükosiidi antibiootikumi nagu tobramütsiin koos füsioloogiliselt vastuvõetava abiainega ajaperioodiga vähem kui 10 minutit. Aminoglükosiidi koostise efektiivsem manustamine võimaldab märkimisväärselt väiksemaid vedela aminoglükosiidi mahte kui tavapärane manustamisrežiim, ning seda märkimisväärselt lühema ajaperioodi jooksul, mis seega vähendab manustamise maksumust ja ravimi kadu. Lisaks ilmnas, et koostistes sisaldub minimaalne, ent efektiivne annus aminoglükosiidi, mis on formuleeritud üsna väikeses mahus füsioloogiliselt vastuvõetavas lahuses, seega vähendades kopsude ärritust pärast aminoglükosiidi koostise sissehingamist.

GELLER DAVID E ET AL: „*Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized obramycin in cystic fibrosis.*“, CHEST JUL 2002, köide 122, nr 1, juuli 2002 (2002-07), lk 219-226, avaldavad tsüstilise fibroosi patsientide ravi konkreetse sissehingatava tobramütsiinilahusega, kus lahustatakse patsiendile kaks
5 korda päevas aerosoolina, kusjuures keskmine aerosooliosakese suurus on 1-5 µm, ja seda manustatakse vahelduvalt kolme 28 päeva ravimiga – 28 päeva ravivaba tsükliga kokku 24 nädalat. Dokumendis ei ole toodud kuiva pulbriga aerosooli koostist, see viitab ainult vedela aerosoolse koostise manustamisele.

Lisaks sissehingatavatele antibiootikumidele, nagu kaubanduses saadaolev TOBI®
10 toode, kirjutatakse regulaarselt välja mitmesuguseid teisi kroonilisi ravimeetodeid CF kopsu destruktiivsete ummistus-, nakkus- ja põletikutsüklite vähendamiseks. Krooniliselt kirjutatakse välja agressiivset hingamisteede puhastamist (Reisman, J.J. et al., „*Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis,*“ J Pediatr 113(4):632-6 (1988)), sissehingatavaid bronhodilataatoreid (Konig P et al., „*Short-*
15 *term and Long-term Effects of Albuterol Aerosol Therapy in Cystic Fibrosis: A Preliminary Report,*“ Pediatr Pulmonol 20(4):205-14 (1995)) ja mukolüütilisi aineid nagu rekombinantne inimese dornaas alfa (rhDNase; Fuchs, H.J. et al., „*Effect of Aerosolized Recombinant Human Dnase on Exacerbations of Respiratory Symptoms and on Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis. The*
20 *Pulmozyme Study Group,*“ N Engl J Med 331(10):637-42 (1994)), mis tekitab CF-iga inimestele märkimisväärse ravikoorma. On tõestatud, et ravile allumine on CF-iga inimeste jaoks tõsine probleem (Conway, S.P. et al., „*Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis,*“ Thorax 51(1):29-33 (1996)) ja see allumise puudumine võib vastavalt konkreetsele ravile varieeruda (Abbott J et al.,
25 „*Treatment Compliance in Adults with Cystic Fibrosis,*“ Thorax 49(2):115-20 (1994)).

Nagu ülalpool kirjeldatud, on kaubanduses saadaolev TOBI® vedel aerosoolne sissehingatav tobramütsiinilahus osutunud CF-iga patsientidel *P. aeruginosa* nakkuste raviks ülimalt efektiivseks. Arvestades ravikoormust ja allumisprobleeme,
30 mida CF-iga inimeste kopsude töövõime säilitamisega seostatakse, annavad parendused olemasolevates ravivõtetes, mis vähendavad manustamisaega või suurendavad ravi mugavust patsientide jaoks, tulemuseks patsiendi alluvuse ja

- seega ravi efektiivsuse. Seetõttu on olemas vajadus sissehingatavate aminoglükosiidi antibiootsete ühendite patsiendile manustamise uute ja parendatud meetodite ja vahendite järele, et vähendada manustamise kulusid, suurendada patsiendi järeleandlikkust ja suurendada sissehingatava ravi üldist efektiivsust.

LEIUTISE KOKKUVÕTE

- Käesolev leiutis esitab meetodid endobronhiaalsete nakkuste raviks tsüstilise fibroosiga patsiendil, mis hõlmavad patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi kuiva pulbri aerosooli koostise manustamist, mis koosneb 100 kuni 130 mg tobramütsiini ühe kuni kolme korda päevas esimese raviperioodiga 20 kuni 36 päeva. Leiutise kasutamisel võib esimesele raviperioodile järgneda teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata. Virulentsete nakkuste ravi puhul võidakse tsüklit, kus esimesele tobramütsiini raviperioodile järgneb teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, korrata kaks või rohkem korda, kuni saadakse soovitud antibakteriaalne mõju. Krooniliste nakkuste puhul, nagu näiteks tsüstilise fibroosi patsientidel esinevad nakkused, võidakse esimest ja teist raviperioodi korrata mitmeid kordi patsiendi ravimise vältel.
- Leiutise meetodid on kasulikud tsüstilise fibroosiga seostatava pseudomonaalse endobronhiaalse nakkuse raviks.

JOONISTE LOETELU

Eelnevad aspektid ja mitmed selle leiutise lisaeelised tulevad selgemalt välja järgnevale detailsele kirjeldusele kaasatud jooniste abil, kus:

- JOONIS 1 näitab tobramütsiini keskmist seerumi kontsentratsiooni katsealustes erinevatel aegadel pärast TPI ja TOBI kindlaksmääratud annust.

JOONIS 2 näitab tobramütsiini sissehingatava pulbri (TPI) ja tobramütsiini sissehingatava lahuse (TOBI) annuse diagrammi versus kõvera alune pind (AUC) (0,12).

JOONIS 3 näitab TPI ja TOBI annuse diagrammi versus AUC (0,∞).

- 5 JOONIS 4 näitab tobramütsiini keskmist kontsentratsiooni katsealuste rögas, kes olid saanud TOBI või TPI kindlaksmääratud annust.

EELISTATAVA TEOSTUSE DETAILNE KIRJELDUS

Siinkohal on kasutatud järgmisi lühendeid:

<u>Lühend</u>	<u>Täendus</u>
AE	Kahjulik juhtum
ALT	Alaniini aminotransferaas
AUC	Kõvera alune pind
BID	Kaks korda päevas
BUN	Vere uurea lämmastik
CaCl ₂	Kaltsiumkloriid
CF	Tsüstiline fibroos
C _{max}	Maksimaalne kontsentratsioon
CFTR	Tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaator
DPI	Kuiva pulbri inhalaator
DSPC	1,2 distearoüül-sn-glütsero-2-fosfokoliin
FDA	USA Toidu- ja Raviamet (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV ₁	Forsseeritud väljahingamismaht 1 sekundis
FVC	Forsseeritud vitaalkapatsiteet
FEF ₂₅₋₇₅	Forsseeritud väljahingamisvool 25% ja 75% vahel
HPMC	2-hüdroksüpropüülmetüülselluloos
IRB	Sisereitingute meetod (<i>Institutional Review Board</i>)
IVRS	Interaktiivne häälvastussüsteem
MedDRA	Ravimijärelevalve meditsiinisõnastik
MIC	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

PFOB	Perfluorooktüülbromiid
QPIT	Kvantitatiivne pilokarpiini iontoforeesi test
SAE	Raske kahjulik juhtum
$t_{\max}$	Aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks
TOBI®	300 mg sissehingatavat tobramütsiinilahust, Chiron Corporation, Emeryville, CA
TIP	Tobramütsiini sissehingatav pulber

Ühes aspektis esitab käesolev leiutis esitab meetodid endobronhiaalsete nakkuste raviks tsüstilise fibroosiga patsiendil, mis hõlmavad patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi kuiva pulbri aerosooli koostise manustamist, mis koosneb 100 kuni 130 mg tobramütsiinist üks kuni kolm korda päevas esimese raviperioodiga 20 kuni 36 päeva. Leiutise kasutamisel võib esimesele raviperioodile järgneda teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata. Virulentsete nakkuste ravi puhul võidakse tsükli, kus esimesele tobramütsiini raviperioodile järgneb teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, korrata kaks või rohkem korda, kuni saadakse soovitud antibakteriaalne mõju. Krooniliste nakkuste puhul, nagu näiteks tsüstilise fibroosi patsientidel esinevad nakkused, võidakse esimest ja teist raviperioodi korrata mitmeid kordi patsiendi ravimise vältel.

Teise aspektina esitab käesolev leiutis tobramütsiini kasutamise viisi tsüstilise fibroosi patsiendil endobronhiaalsete nakkuste raviks ravimi valmistamiseks, manustades patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi esmase raviperioodi jooksul kuiva aerosoolset pulbrit, mis koosneb 100 kuni 130 mg tobramütsiinist üks kuni kolm korda päevas esimese raviperioodiga 20 kuni 36 päeva. Selle leiutise aspekti kasutamisel võib esimesele raviperioodile samal viisil järgneda teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, ning esimest ja teist raviperioodi võib korrata vastavalt siin sisuliselt kirjeldatule.

Iga leiutise selle aspekti meetod hõlmab ravi vajava tsüstilise fibroosiga inimkatsealusele sissehingamise teel terapeutiliselt efektiivse aerosoolpulbri manustamist, mis koosneb 20% kaalu alusel kuni 90% kaalu alusel tobramütsiinist

ja füsioloogiliselt vastuvõetavast abiainest, kusjuures pulber koosneb osakekestest ja vähemalt 50% nendest osakekestest on aerodünaamiline diameeter vahemikus 1 µm kuni 5 µm.

Termin „endobronhiaalne nakkus“ viitab bakteriaalsele infektsioonile, mis asub kopsude bronhides. Käesoleva leiutise meetoditega ravitavate endobronhiaalsete nakkuste hulka kuuluvad näiteks gram-negatiivsed organismid nagu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ja *Alcaligenes xiloxidans*. Käesoleva leiutise selle aspekti meetodeid kasutatakse inimeste ravimiseks, kes kannatavad tsüstilise fibroosiga seostatava endobronhiaalse nakkuse all, nagu nt. *Pseudomonas aeruginosa* nakkus.

Aminoglükosiidi antibiootikum käesolevas leiutises kasutamiseks on tobramütsiin. Seda aminoglükosiidi antibiootikumi manustatakse tavaliselt farmatseutiliselt vastuvõetava soola (nt. sulfaat, tsitraat, askorbaat, glükonaat, karbonaat, tartaraat, suksinaat, atsetaat või fosfaat) või estri kujul.

Käesoleva leiutise kasutamisel hingab inimkatsealune aerosoolpulbrit sisse ja see siseneb tema kopsudesse. Aerosoolpulber koosneb osakekestest, millest moodustub tobramütsiin. On leitud, et tobramütsiini moodustavad aerosoolpulbrid, kus vähemalt 50% osakekestest on aerodünaamiline diameeter vahemikus 1 µm kuni 5 µm, läbivad efektiivselt tee inimesest või loomast katsealuse kopsudeni, viies seega efektiivselt tobramütsiini katsealuse kopsudesse. Näiteks koosnevad mõned tobramütsiini moodustavad aerosoolpulbrid, mida käesoleva leiutise raames kasutada saab, osakekestest, kus vähemalt 60% osakekestest, vähemalt 70% osakekestest, vähemalt 80% osakekestest, vähemalt 90% osakekestest või vähemalt 95% osakekestest on aerodünaamiline diameeter vahemikus 1 µm kuni 5 µm.

Termin „aerodünaamiline diameeter“ viitab ühikulise tihedusega kera diameetrile, millel on kõnealusel osakesega sama lõplik sadenemiskiirus (vaata nt. „Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications“. Toimetanud Klaus Willeke ja Paul A. Baron. Van Nostrand Reinhold, New York, 1993). Aerodünaamilist diameetrit kasutatakse näiteks prognoosimiseks, kuhu sellised osakesed hingamisteedes jõuavad.

„Keskmine aerodünaamiline diameeter“ (lüh. MMAD) on eraldunud osakese aerodünaamilise suuruse mõõt. Aerodünaamiline suuruse jaotumine defineerib viisi, kuidas aerosool sissehingamisel jaguneb, ning on ühikulise tihedusega kera diameeter, millel on osakesega sama lõplik sadenemiskiirus, tavaliselt õhus.

- 5 Aerodünaamiline diameeter hõlmab osakese kuju, tihedust ja selle füüsilist suurust. Kui tegu on logaritmilise normaaljaotusega, võib aerodünaamilise suuruse jaotumist iseloomustada keskmine aerodünaamiline diameeter (MMAD). Siin kasutatuna viitab MMAD aerodünaamiliste osakeste suuruse jaotumise keskkohale või mediaanile aerosoolpulbris vastavalt Andersoni kaskaad-
10 impaktorile.

- Lühidalt on kaskaad-impaktorseadmetes sõelade seeria, millel on järjest vähenev poorsus. Sõelad püüavad kinni osakesed läbi impaktori liikuvast joast. Osakeste hulka igal sõelal (millel on kindlaksmääratud suurusvahemik) on võimalik kindlaks teha sõela pestes ja seejärel elueeritud aine hulka mõõtes. Kaskaad-impaktorite ja
15 nende kasutamise kohta on toodud näiteid Ameerika Ühendriikide Farmakopöa (26. trükk) peatükis 601 (Aerosoolid), mille tsiteeritud osale on siinkohal viidatud.

Käesolevas leiutises kasutamiseks sobivad pulbristatud tobramütsiini koostised sisaldavad tavaliselt vähem kui 15% niiskust kaalu alusel, tavaliselt vähem kui 11% kaalu alusel ja eelistatavalt alla umbes 8% kaalu alusel.

- 20 Käesoleva leiutise kasutamise raames manustatakse terapeutiliselt efektiivset kogust tobramütsiini sisaldavat aerosoolpulbrit endobronhiaalse nakkuse all kannatavale patsiendile sissehingamise teel. Terapeutiliselt efektiivne kogus aerosoolset pulbrit sisaldab piisavalt tobramütsiini, et täielikult või osaliselt inhibeerida tundlike bakterite kasvu patsiendi kopsudes. Kujundliku näitena, kuna
25 aminoglükosiidi tobramütsiini terapeutiliselt efektiivsed kogused saadakse patsiendile üks kord päevas kuni kolm korda päevas, ja leiutise eelistatud aspektides kaks korda päevas, aerosoolse pulbri manustamisel, mis koosneb annusest umbes 100 mg kuni umbes 130 mg, eelistatavalt umbes 100 mg kuni umbes 120 mg ja kõige eelistatumalt umbes 110 mg kuni umbes 115 mg
30 tobramütsiini (määratud kindlaks vaba aine kaaluna, arvestamata võimalikke vastasioone).

Manustatud tobramütsiini annus võidakse manustada üksikust konteinerist üksiku ühikuannusena, või see võidakse jaotada mitmesse konteinerisse või ühikuannusesse järjestikuseks manustamiseks, sõltuvalt antibiootikumi manustamiseks kasutatavast inhalaatorist. Näiteks võidakse tobramütsiini manustatud annus jaotada kaheks kuni kuueks ühikuannuseks, eelistatavalt kolmeks kuni viieks ühikuannuseks ja veelgi eelistatumalt neljaks ühikuannuseks. Ühes näitlikus koostises laetakse manustatav annus 112 mg tobramütsiini (määratud kindlaks vaba aine kaaluna, arvestamata võimalikke vastasioone) 4 eraldi #2 HPCM kapslisse täiskaaluga 27 mg tobramütsiini vaba ainena kapsli kohta.

Leiutise kuiva pulbri aerosoolkoostised manustatakse patsiendile esimese raviperioodiga 20 kuni 36 päeva, eelistatavalt 26 kuni 30 päeva ja veelgi eelistatumalt umbes 28 päeva. Sellele esmasele raviperioodile järgneb teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata. Leiutise ühes aspektis jätkub teine ravivaba periood umbes 20 kuni 36 päeva, eelistatavalt umbes 26 kuni umbes 30 päeva ja kõige eelistatumalt umbes 28 päeva.

Ühes näitlikus koostises kasutatakse leiutise meetodeid tsüstilise fibroosi patsientidel krooniliste *Pseudomonas aeruginosa* nakkuste kontrolli all hoidmiseks.

Selles aspektis hõlmab leiutis endobronhiaalse nakkuse all kannatava tsüstilise fibroosi patsiendi ravimist patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi kuiva aerosoolse pulbri manustamisega, mis koosneb 110 kuni 115 mg tobramütsiini antibiootikumist, kaks korda päevas esimese raviperioodiga 28 päeva, millele järgneb teine ravivaba periood pikkusega 26 kuni 30 päeva, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, ning seejärel korratakse esimest ja teist raviperioodi. Leiutise selles aspektis võidakse 110 kuni 115 mg tobramütsiini annus jaotada järjestikuseks manustamiseks kolmeks kuni viieks ühikuannuseks, eelistatavalt neljaks ühikuannuseks. Kuna tsüstilise fibroosiga patsiendid on tavaliselt *P. aeruginosaga* krooniliselt nakatunud, korratakse ravitsükli esimese raviperioodiga ja sellele järgneva teise raviperioodiga tavaliselt mitu korda ning seda võib jätkata piiramatult tsüstilise fibroosiga patsiendi endobronhiaalsete nakkuste pikaajalise ravi eesmärgil.

Aerosoolne pulber koosneb tavaliselt 20% (kaalu alusel) kuni 90% (kaalu alusel) tobramütsiinist. Seega koosneb käesoleva leiutise mõnes koostises aerosoolne pulber 30% (kaalu alusel) kuni 80% (kaalu alusel) tobramütsiinist. Mõnedes käesoleva leiutise koostistest koosneb aerosoolne pulber 40% (kaalu alusel) kuni 5 70% (kaalu alusel) tobramütsiinist. Selles kontekstis viitab tobramütsiini protsent (kaalu alusel) vaba tobramütsiini hulga, võtmata arvesse võimalikke olemasolevaid vastasioone.

Leiutise aerosoolsed pulbrid sisaldavad tüüpiliselt, kuid mitte tingimata, vähemalt ühte füsioloogiliselt vastuvõetavat abiainet. Näiteks võib aerosoolne pulber 10 sisaldada ühte või rohkemat abiainet ja/või tahes millist muud koostisosa, mis tobramütsiini efektiivsust suurendavad. Sellised abiained võivad toimida ka lihtsalt lisamassina, kui soovitakse patsiendile manustatavas pulbris toimeaine kontsentratsiooni vähendada. Samuti võivad sellised abiained olla mõeldud pulbri hajuvuse parandamiseks pulbripihustis, et toimeainet efektiivsemalt ja 15 reprodutseeritavalt manustada ja toimeaine käsitlemist parandada (nt. voolavus ja konsistents), et lihtsustada tootmist ja konteinerite täitmist. Eriti võivad abiained tihti tobramütsiini füüsilist ja keemilist stabiilsust parandada, et minimeerida niiskussisaldust ja takistada niiskuse imendumist, ning et parendada osakeste suurust, koondamise ulatust, pinna omadusi (nt. kortsulisus), sissehingamise 20 kergust ja tulemuseks saadud osakeste sihtmärgistamist kopsupõhjale.

Käesoleva leiutise kasutamiseks kasuliku tobramütsiini valmististe jaoks kasulike farmatseutiliste abiainete ja lisaainete hulka kuulvad, ent mitte ainult, proteiinid, peptiidid, aminohapped, lipiidid, polümeerid ja süsivesikud (nt. suhkrud, kaasa arvatud monosahhariidid, di-, tri-, tetra- ja oligosahhariidid; derivatiseeritud suhkrud 25 nagu alditoolid, aldoonhapped, estritud suhkrud; ja polüsahhariidid või suhkru polümeerid), mis võivad esineda nii üksikult kui kombineerituna. Eeskujulikud proteiinidest abiained on näiteks seerumi albumiin, nagu näiteks inimese seerumi albumiin (HSA), rekombinantne inimese albumiin (rHA), želatiin ja kaseiin. Näitlikud aminohapete/polüpeptiidide koostisosad, mis võivad samuti puhvrina 30 toimida, onalaniin, glütsiin, arginiin, betaiin, histidiin, glutamiinhape, asparagiinhape, tsüsteiin, lüsiin, leutsiin, proliin, isoleutsiin, valiin, metioniin, fenüülalaniin ja aspartaam, ehkki arginiin ei ole nii eelistatud. Samuti on

käesolevas leiutises kasutamiseks sobilikud tüüpiliste aminohapete, nagu di-leutsiin ja tri-leutsiin, polüaminohapped.

Leiutises kasutamiseks sobivate süsivesikutest abiainete hulka kuuluvad näiteks monosahhariidid, nagu fruktoos, maltoos, galaktoos, glükoos, D-mannoos ja sorboos; disahhariidid, nagu laktoos, sahharoos, trehaloos, tsellobioos; polüsahhariidid, nagu rafinoos, melesitoos, maltodekstriinid, dekstraanid ja tärklised; ning alditoolid, nagu mannitool, ksülitool, maltitool, laktitool, ksülitool sorbitool (glütsitooli) ja müoinositool.

Samuti võivad tobramütsiinikoostised sisaldada puhvrit või pH-taset reguleerivat ainet; tavaliselt on puhver orgaanilise happe või aluse sool. Näitlikud puhvrid on orgaanilised soolad nagu sidrunhappe, askorbiinhappe, glükoonhappe, süsihappe, viinhappe, merevaikhappe, äädikhappe või ftaalhappe soolad; Tri-d, trometamiini hüdrokloriidi või fosfaadi puhvrid.

Lisaks võivad leiutises kasulikuks olevates tobramütsiini koostistes olla polümeersed abiained/lisaained nagu polüvinüülpürrolidoonid, hüdroksüpropüüli metüülselluloos, metüülselluloos, etüülselluloos, Ficollid (teatud polümeersuhkur), dekstraan, dekstraadid (nt. tsüklodekstriinid nagu 2-hüdroksüpropüül- β -tsüklodekstriin, hüdroksüetüüli tärklis), polüetüleenglükoolid, pektiin, soolad (nt. naatriumkloriid), antioksidandid, antistaatilised ained, surfaktandid (nt. polüsorbaadid nagu TWEEN 20 ja TWEEN 80, letsitiin, oleiinhape, bensalkooniumkloriid ja sorbitaani estrid), lipiidid (nt. fosfolipiidid, rasvhapped), steroidid (nt. kolesterool) ja kelaativad ained (nt. EDTA). Teisi näiteid tobramütsiini koostistes kasutamiseks sobivate farmatseutiliste abiainete ja/või lisaainete kohta leiab teostest „*Remington: The Science & Practice of Pharmacy*“, 19. trükk, Williams & Williams, (1995), ja „*Physician's Desk Reference*“, 52. trükk, Medical Economics, Montvale, N.J. (1998), mille väljavõtetele on siin viidatud.

Hetkel eelistatud abiainete kombinatsioon on letsitiin ja kaltsiumkloriid. Letsitiin kuulub looduses esinevate fosfolipiidide fosfatidüülkoliini gruppi, mis toimivad imetajate (sealhulgas inimeste) kopsude surfaktantidena.

Leiutise kasutamiseks sobivate tobramütsiini koostiste hulka võib kuuluda dispergeeriv aine, et parandada tobramütsiinipulbrite hajumisomadusi. Sobivaid aineid on kirjeldatud PCT taotlustes WO 95/31479, WO 96/32096 ja WO 96/32149. Nagu siinkohal kirjeldatud, kuuluvad sobivate ainete hulka

5 veeslahustuvad polüpeptiidid ja hüdrofoobsed aminohapped nagu trüptofaan, leutsiin, fenüülalaniin ja glütsiin. Käesolevas leiutises kasutamiseks on eriti eelistatud leutsiin ja trileutsiin.

Tobramütsiini ja abiaine moodustatav tahke oleku maatriks võimaldab aminoglükosiidile stabiliseeriva keskkonna. Stabiliseeriv maatriks võib olla

10 kristalliline, amorfne klaas või mõlema vormi segu. Kõige sobivamad on kuivad pulbrid, mis on mõlema vormi segu. Märkimisväärselt amorfsete tobramütsiini kuivade pulbrite koostiste puhul on eelistatud need koostised, mille klaasi üleminekutemperatuurid (T_g) on üle umbes 35 °C, eelistatavalt üle umbes 45 °C ja veelgi eelistatumalt üle umbes 55 °C. Eelistatavalt on T_g vähemalt 20 °C

15 säilitustemperatuurist kõrgem. Eelistatud koostise kohaselt sisaldavad tobramütsiini koostised tahke oleku maatriksina fosfolipiidi, vastavalt WO 99/16419 ja WO 01/85136 kirjeldatule, mis siinkohal on täies ulatuses viidatud.

Tobramütsiini kuiva pulbri koostiseid võib valmistada pihustuskuivatamise teel tingimustes, mille tulemuseks on märkimisväärselt amorfne klaasjas või

20 märkimisväärselt kristalliline bioaktiivne pulber vastavalt ülalkirjeldatule. Tobramütsiinilahuse koostiste pihustuskuivatamine viiakse läbi näiteks vastavalt kirjeldusele teoses „Spray Drying Handbook,“ 5. trükk, K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1991), ja patendis WO 97/41833, mille sisu on siin viitena toodud.

25 Tobramütsiinilahuse ettevalmistamiseks pihustuskuivatamiseks vastavalt leiutise ühele koosseisule lahustatakse tobramütsiin tavaliselt füsioloogiliselt vastuvõetavas solvendis nagu vesi. Pihustuskuivatatavate lahuste pH-taset hoitakse üldiselt vahemikus umbes 3 kuni 10, eelistatavalt 5 kuni 8, kusjuures eelistatakse neutraalsele lähedat pH-taset, kuna selline pH võib aidata kaasa

30 pulbri füsioloogilise sobivuse säilitamisele pärast pulbri hajutamist kopsus. Vesilahus võib valikuliselt sisaldada muid veega segunevaid solvente nagu alkoholid, atsetoon jms. Näitlikud alkoholid on lihtalkoholid nagu metanool,

etanool, propanool, isopropanool jms. Tobramütsiinilahused sisaldavad tavaliselt tobramütsiini, mis on lahustatud kontsentratsioonil 0,05% (kaal/maht) kuni umbes 20% (kaal/maht), tavaliselt 0,4% kuni 5,0% (kaal/maht).

Seejärel pihustuskuivatatakse tobramütsiini sisaldavad lahused tavalises
5 pihustuskuivatis, mida kaubanduses pakuvad näiteks tootjad Niro A/S (Taani),
Buchi (Šveits) jms, mille tulemuseks on stabiilne tobramütsiini kuiv pulber.
Tobramütsiini lahuste pihustuskuivatamise optimaalsed tingimused varieeruvad
vastavalt koostisainetele ning üldiselt määratakse need kindlaks katselisel teel.
Aine pihustuskuivatamiseks kasutatav gaas on tavaliselt õhk, kuigi sobivad ka
10 inertsed gaasid nagu lämmastik või argoon. Lisaks peab nii pihustatava materjali
kuivatamiseks kasutatava gaasi sisendi kui väljundi temperatuur olema selline, et
see ei põhjustaks tobramütsiini deaktiveerumist pihustatavas aines. Need
temperatuurid määratakse tavaliselt katsetamisega kindlaks, ehkki üldiselt jääb
sisendi temperatuur vahemikku umbes 50 °C kuni umbes 200 °C ja väljundi
15 temperatuur vahemikku umbes 30 °C kuni umbes 150 °C.

Samuti võidakse tobramütsiini kuivad pulbrid valmistada lüofiliseerimisega,
vaakumkuivatamisega, pihustuskülmutuskuivatamisega, superkriitilise fluidumi
töötlemisega või koostisainete kuiva pulbri aurustava kuivatamise või segamise,
jahvatamise või jugaveski abil. Mõnedel juhtudel võib olla soovitav saada
20 tobramütsiini kuiv pulber koostises, millel on paremad käitlemis- või
töötlemisomadused, nt. vähenenud staatilisus, parem voolavus, vähene pakkimine
jne, valmistades koostisi, mis koosnevad peente osakeste agregaatidest, st.
ülalkirjeldatud tobramütsiini kuiva pulbri osakeste agregaatidest või
aglomeraatidest, kus agregaadid lagunevad kopsudesse manustamiseks uuesti
25 kergelt peeneks pulbriks vastavalt nt. U.S. Patent nr. 5,654,007 kirjeldatule.
Alternatiivina võib tobramütsiini pulbreid valmistada, aglomeerides
pulberkomponente, sõeludes aineid aglomeraatide saamiseks, vormides need
kerakujulisteks aglomeraatideks ja töödeldes nende suurust, et saada ühtlase
suurusega toode vastavalt nt WO 95/09616 kirjeldatule. Eelistatavalt säilitatakse
30 tobramütsiini kuivad pulbrid kuivades (st. suhteliselt madala niiskusega)
tingimustes nii tootmisel, töötlemisel kui hoiustamisel.

Ühes koosseisus võidakse käesolevas leiutises kasulikku eeskujulikke pulbrilist tobramütsiinikoostist valmistada vastavalt emulgeerimise/pihustuskuivatamise protsessile, mida kirjeldavad ülalsiteeritud WO 99/16419 ja WO 01/85136. Selliste koosseisude kohaselt valmistatud koostised on mõeldud koosnema kuiva pulbri osakestest, mis sisaldavad vähemalt 75% w/w tobramütsiini, eelistatavalt vähemalt 85% w/w tobramütsiini, 2-25% w/w fosfolipiidi, eelistatavalt 8-18 w/w, ja 0-5% metalliiooni nagu näiteks kaltsiumkloriid. Selle koosseisu osakestel on tavaliselt MMAD vahemikus 1 kuni 5 mikronit ja mahumass suurem kui 0,08 g/cm³, eelistatavalt suurem kui 0,12 g/cm³.

- 10 Teine eeskujulik käesolevas leiutises kasulik pulbriline tobramütsiini koostis võidakse valmistada emulsioonina, mis sisaldab aktiivset tobramütsiini, 1-2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliini (DSPC), CaCl₂ ja perfluorooktüülbromiidi (PFOB). Seejärel pihustatakse selle lähteaine emulsioon läbi atomiseerija otsiku, mis tekitab peened piisad. Kui piisad kuivavad, aurustuvad vesi ja PFOB, andes tulemuseks poorse struktuuriga fosfolipiidipõhised kerakujulised osakesed. Nendel kerakujulistel osakestel on väike tihedus ja seega on neil soovitatavad aerodünaamilised omadused (nt. kerakujuliste osakeste aerodünaamiline diameeter jääb vahemikku 1 µm kuni 5 µm). Samuti vähendab nende pinna suur poorsus osakestevahelist kontakti, mis vähendab aerosooli suspensiooniks vajalikku energiat.

- Tobramütsiinist koosnevat aerosoolpulbrit võib manustada kuiva pulbri inhalaatoriga, mis kasutab pulbrilise tobramütsiinikoostise kopsudesse viimiseks patsiendi sissehingatavat õhku. Kasulik kuiva pulbri inhalaator on näiteks mudel T-326 inhalaator (Nektar Therapeutics, 150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, U.S.A.). Muid kasulikke kuiva pulbri inhalaatoreid kirjeldatakse U.S. patentides nr. 5,458,135; 5,740,794; 5,775,320; ja 5,785,049. Kui ravimit manustatakse seda tüüpi inhalaatori abil, säilitatakse pulbrilist ravimit konteineris, millel on augustatav kaas või muu läbitav pind, eelistatavalt blisterpakend või kassett, kus konteiner võib sisaldada üksikut annuseühikut või mitut annuseühikut. Eeskujulikke meetodeid suure hulga tühikute täitmiseks kuiva pulbri väljamõõdetud annustega on kirjeldatud U.S. Pat. nr. 5,826,633, siin kaasatud viitena.

Samuti sobivad siinkirjeldatud tobramütsiinipulbrite manustamiseks seda tüüpi kuiva pulbri inhalaatorid, mida kirjeldavad näiteks U.S. Pat. nr-d 3,906,950, 4,013,075, 4,069,819 ja 4,995,385, kus tobramütsiini kuiva pulbri eelnevalt väljamõõdetud annus suletakse kapslisse, nagu näiteks kõva želatiinikapsel.

- 5 Kapsli suurus, nagu 00, 0, nr 1 või nr 2 suurusega kapslid, sõltub muude faktorite seas inhalaatorist, mida pulbri manustamiseks kasutatakse.

- Muid kuiva pulbri manustamisvahendeid tobramütsiini kuiva pulbri kopsudesse viimiseks on kirjeldatud näiteks patentides EP 129985, EP 472598, EP 467172, ja U.S. Pat. nr. 5,522,385. Samuti on leiutise tobramütsiini kuiva pulbri
10 manustamiseks sobivad inhalaatorid nagu Astra-Draco „TURBUHALER“. Seda tüüpi seadet kirjeldatakse detailselt patentides U.S. Pat. nr-d 4,668,218, 4,667,668 ja 4,805,811, mis on kõik siinkohal viidatud.

- Samuti sobivad seadmed, mis kasutavad õhu tekitamiseks kolbi, kas siis pulbrilise ravimi kaasahaaramiseks, tõstes ravimit kandesõelalt sealt õhku läbi puhudes, või
15 õhu segamiseks pulbrilise ravimiga segukambris ja seejärel pulbri seadme huulikuga patsiendi suhu viimiseks, vastavalt U.S. Pat. nr. 5,388,572 kirjeldatule.

- Ülaltoodu valguses on mõistetav, et terapeutiliselt efektiivne hulk tobramütsiinist koosnevat aerosoolpulbrit võib manustada ühest konteinerist või rohkem kui ühest konteinerist kuiva pulbri inhalaatorist. Näiteks võidakse kuiva pulbri inhalaator
20 laadida ühe konteineriga, mis sisaldab terapeutiliselt efektiivset hulka tobramütsiinist koosnevat aerosoolset pulbrit, ja konteineri sisu hingab inimesest või loomast katsealune sisse. Samuti võidakse näiteks kuiva pulbri inhalaator laadida mitme annuseühikuga konteineritega (nt. 2, 3 või 4 konteineriga) nagu näiteks #2 HPCM kapslid, mis sisaldavad eraldi võetuna vähem kui terapeutiliselt
25 efektiivne kogus tobramütsiinist koosnevat aerosoolset pulbrit, ent mis kokku sisaldavad aerosoolse pulbri terapeutiliselt efektiivset kogust. Kuiva pulbri inhalaator väljutab korraga kõigi selles sisalduvate konteinerite sisud ning kasutaja saab seega terapeutiliselt efektiivse koguse aerosoolipulbrit.

- Käesoleva leiutise tobramütsiini ravirežiimi võib kasutada iseseisvalt või
30 kombineerituna ühe või rohkema lisaainega endobronhiaalsete nakkuste raviks, eriti *P. aeruginosa* nakkuste raviks. Leiutise selles aspektis võidakse ühte või

rohkemat endobronhiaalsete nakkuste ravi lisaainet manustada tobramütsiini ravi esimese raviperioodi jooksul, teise ravivaba perioodi jooksul, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, või nii esimese kui teise raviperioodi jooksul. Leiutise selle aspekti ühes koosseisus

5 manustatakse ühte või rohkemat endobronhiaalsete nakkuste ravi lisaainet teise ravivaba perioodi jooksul, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata. Sobivad lisaained endobronhiaalsete nakkuste raviks on näiteks mitte-aminoglükosiidide infektsioonivastased ained nagu monobaktaam, β -laktaam, makroliid, fluorokinoloon ja/või glükopeptiidi

10 antibiootsed ühendid. Näiteks võib mitte-aminoglükosiidi infektsioonivastane aine olla astreonaam.

Pulbrilise tobramütsiini koostise väljutatud annus (ED) on üldiselt suurem kui 50%. Eelistatumalt on käesoleva leiutise kasutamiseks sobivate pulbrilise tobramütsiini koostiste ED suurem kui 70% ning on tihti suurem kui 80%. Siin kasutatuna viitab

15 termin „väljutatud annus“ või „ED“ näitaja kuiva pulbri manustamise kohta sobivast inhalaatorist pärast väljutamist või dispersiooni pulbri ühikust, kapslist või konteinerist. ED defineeritakse kui inhalaatori manustatud annuse suhe nominaalsesse annusesse (st. pulbri mass ühikuannuse kohta, mis sobivasse inhalaatorisse enne väljutamist pandi). ED on katselisel teel kindlaks määratav

20 hulk ning tavaliselt määratakse see kindlaks in-vitro seadet kasutades, mis matkib patsiendile ravimi annustamist. Et ED väärtust kindlaks määrata, pannakse sobivasse kuiva pulbri inhalaatorisse nominaalne annus kuiva pulbrit (vastavalt ülaldefineeritule), mis seejärel käivitatakse, ning pulber lastakse välja. Tulemuseks saadav aerosoolipilv imetakse seejärel vaakumiga seadmest ja püütakse seadme

25 huulikule kinnitatud tareeritud filtrile. Filtrini jõudva pulbri hulk kujutab endast saadud annust. Näiteks kui 50 mg kuiva pulbrit sisaldava #2 kapsli inhalaatorist väljutamine annab vastavalt ülalkirjeldatule tareeritud filtril 40 mg pulbri saamise, siis kuiva pulbri koostise ED on: $40 \text{ mg (väljutatud annus)} / 50 \text{ mg (nominaalne annus)} \times 100 = 80\%$.

30 Muudes aspektides esitab leiutis tsüstilise fibroosi patsiendi endobronhiaalse infektsiooni raviks komplektid, mis koosnevad ühest või rohkemast 100 kuni 130 mg tobramütsiini kuiva pulbri annusest koos annuse manustamise juhistega

patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi inhalaatori abil üks kuni kolm korda päevas esimese raviperioodiga 20 kuni 36 päeva. Leiutise selles aspektis võib juhend lisaks ette näha, et esimesele raviperioodile võib järgneda teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, ning et tsüklit, kus esimesele tobramütsiini raviperioodile järgneb teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei manustata, võidakse korrata kaks või rohkem korda, kuni saadakse soovitud antibakteriaalne mõju, sisuliselt vastavalt siinkirjeldatule. Leiutise komplektides võib üks või rohkem annust olla pakitud ühte konteinerisse üksiku annuseühikuna või see võidakse jagada mitmesse konteinerisse või annuseühikusse järjestikuseks manustamiseks, sõltuvalt antibiootikumi manustamiseks kasutatavast inhalaatorist. Näiteks võidakse tobramütsiini manustatud annus jaotada kaheks kuni kuueks ühikuannuseks, eelistatavalt kolmeks kuni viieks ühikuannuseks ja veelgi eelistatumalt neljaks ühikuannuseks. Ühes näitlikus koostises sisaldavad leiutise komplektid manustatavaid annuseid 112 mg tobramütsiini (määratud kindlaks vaba aine kaaluna, arvestamata võimalikke vastasioone) pakituna 4 eraldi #2 HPCM kapslisse täiskaaluga 27 mg tobramütsiini vaba ainena kapsli kohta.

Järgnevad näited illustreerivad hetkel parimaks peetavat leiutise kasutusviisi, ent neid ei tohiks võtta kui leiutise piiranguid.

NÄIDE 1

Tobramütsiini sissehingatava pulbri (TPI) valmistamine

Tobramütsiini sulfaadi kuiva pulbri koostis valmistatakse vastavalt järgnevale protseduurile. Steriilne süstevesi (SWFI) kuumutatakse kõrgemal temperatuuril kui disteroüüli fosfatidüülkoliini (DSPC) geelist vedelkristallile üleminekutemperatuur (umbes 80 °C). Seejärel lisatakse kuumutatud veele DSPC-d ja kaltsiumkloriidi dihidraati. Tulemuseks saadud lipiidi dispersiooni segatakse UltraTurrax T-50 seadmes (IKA Labortechnik) 8000 pöördel 5 min. Seejärel lisatakse segades lipiididispersiooni tilkhaaval (15 ml/min) perfluorooküülbromiidi (PFOB). Kui lisamine on lõpetatud, segatakse tulemuseks saadud PFOB-vees segu veel 10 min 10 000 pöördel. Emulgeerimine UltraTurraxis annab mikroni suurusjärgus

piisad. Seejärel lahustatakse emulsiooni jätkuvas faasis tobramütsiini sulfaat ja tulemuseks saadud dispersiooni kasutatakse pihustuskuivatuse lähteainena. Siis lähteaine pihustuskuivatatakse, et saada kuiva pulbri koostis, mille koosseis esitatakse allpool tabelis 1.

5

Tabel 1. TPI koostis

<u>Koostisaine</u>	<u>Hulk</u>
Tobramütsiin	63,1% w/w
Sulfaat	21,9% w/w
DSPC	14,02% w/w
CaCl ₂	0,98% w/w

Pulber viiakse kapslite täitejaama suhtelisel niiskusel 10 kuni 15% ja lastakse 10 minutit tasakaalustuda, ning seejärel täidetakse sellega #2 HPCM kapslid täiskaalus 50 mg (27 mg tobramütsiini vaba ainena) kapsli kohta.

NÄIDE 2

- 10 See näide kirjeldab kliinilist uuringut, mis näitab, et leiutise tobramütsiini kuiva pulbri koostise üksiku annuse manustamine annab tulemuseks tobramütsiini efektiivsema omastamise kui tobramütsiini lahuse manustamine, samal ajal säilitades tobramütsiini sarnase farmakokineetika.

Uuringu üldine ülesehitus ja plaan

- 15 Uuring ehitati üles randomiseeritud, avatud, järjestikuse kohordi, aktiiv-kontrollitud, üksikannuse, annuse suurendamise uuringuna. Igas järjestikuses kohordis randomiseeriti katsealused suhtes 3:1, saamaks kas siis üksiku annuse tobramütsiini sissehingatavat pulbrit (TPI), mida manustati T-326 inhalaatoriga (Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA) vastavalt allnäidatud
- 20 annustamisgraafikule, või üksiku annuse 300 mg tobramütsiini sissehingatavat lahust (TOBI), aerosoolitud PARI LC PLUS™ pihustiga DeVilbiss PulmoAide™ kompressori abil. Katsealustel lubati osaleda ainult ühes kohordis.

Annuse suurendamine järgmise TPI ravikohordini toimus pärast andmevaatluskomitee (DMC) lõpetatud kohordi kõigi ravi jooksul ilmnenu

- kahjulike juhtumite (AE-de) ja muude turvalisustulemuste ülevaatus ning ainult siis, kui kumbki järgnevatest tingimustest ei olnud täidetud: kolm või rohkem TPI-ga ravitud katsealust kohordis kogevad 30 minuti jooksul pärast annustamist vähemalt 20% relatiivset FEV₁ vähenemist; tahes milline TPI-annustatud
- 5 katsealune kogeb uuringu ravimiga seotud rasket kahjulikku juhtumit (SAE).

Katseline ravi

TPI üksik annus manustati T-326 inhalaatoriga:

- Kohort 1: Kaks TPI kapslit (14 mg tobramütsiini annuse tugevust vaba ainenä kapsli kohta („annuse tugevus“))
- 10 Kohort 2: Neli TPI kapslit (14 mg annuse tugevus)
- Kohort 3: Kaks TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)
- Kohort 4: Neli TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)
- Kohort 5: Kolm TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)

Kontrollravi

- 15 Üksik annus ravimit TOBI 300 mg/5 ml [säilitusainetevaba tobramütsiin 60 mg/ml (abiaine 5 ml ¼ tavalist soolalahust pH-tasemega 6,0 ± 0,5)] aerosoolitud PARI LC PLUS pihustiga DeVilbiss PulmoAide kompressoriga.

- Uuringus randomiseeriti ja raviti kuni 80 katsealust, kes olid vähemalt 6 aastat vanad ja kellel oli kindlaks tehtud tsüstilise fibroosi (CF) diagnoos. Iga kohort
- 20 randomiseeris 12 katsealust TPI osasse ja 4 katsealust TOBI osasse kokku 16 katsealusega igas kohordis.

- Katsealuste sobivust kontrolliti 7 kuni 9 päeva enne uuringu ravimi manustamist. Katsealustel hinnati ohutust ja röga ning seerumi tobramütsiini kontsentratsiooni enne annust, 30 minutit ja 1, 2, 4, 8 ja 12 tundi pärast uuringu ravimi üksiku
- 25 annuse manustamist järelvalve all. Läbi viidi ka 7 päeva (± 2 päeva) järgne järelvisiit.

Uuringu ülesehitus, kaasa arvatud kontrollgrupi valik

5 Käesoleva uuringu peamine tulemusnäitaja oli eksperimentaalse ravi üldine ohutus ja taluvus. Selle tulemuse paremaks hindamiseks valiti 3:1 randomiseerimisskeem, et maksimeerida katsealuste hulk eksperimentaalses ravigas.

Selle uuringu aktiivne samaaegne kontroll oli 300 mg/5 ml TOBI, manustatud PARI LC PLUS pihustiga DeVilbiss PulmoAide kompressori abil. TOBI määratakse tsüstilise fibroosi patsientidele *P. aeruginosa* nakkuse raviks.

Uuringus osalejate valiku kriteeriumid

10 Katsealused olid uuringud osalemiseks sobilikud, kui nad vastasid kõigile järgnevatele osalemiskriteeriumitele.

- Esitada kirjalik informeeritud nõusolek ja HIPAA autoriseering enne kõiki uuringuga seotud protseduure.
- Mees- ja naissoost katsealused kontrolli ajal ≥ 6 aastat vanad.

15 • Tsüstilise fibroosi (CF) diagnoos dokumenteeritud higi kloriidiga ≥ 60 meq/l kvantitatiivse pilokarpiini iontoforeesi testi kohaselt (QPIT) ja/või CF-ile vastava kahe identifitseeritava mutatsiooniga genotüüp, millega kaaseb üks või rohkem CF-ile vastavat kliinilist näitajat.

20 • Naissoost katsealuste puhul, kes on ≥ 11 aastat vanad või kellel on alanud menstruatsioon:

Negatiivne seerumi rasedustest. Fertiilses eas seksuaalselt aktiivsed naised peavad nõustuma uuringuperioodi jooksul rasestumisvastaste vahendite kasutamisega.

- Võimelised vajadusel rögaproove andma.
- 25 • $FEV_1 \geq 40\%$ prognoositavast väärtusest (arvutatud Knudsoni arvutuste abil soo, vanuse ja pikkuse põhjal).
- Võimeline kõigist protokollireeglitest kinni pidama.
- Uurija arvates kliiniliselt stabiilne.

Uuringu katsealuste uuringult eemaldamise kriteeriumid

Katsealused eemaldati uuringult, kui nad vastasid ühelegi järgnevatest kõrvaldamiskriteeriumitest.

- Sissehingataivate või veenisiseste aminoglükosiidide manustamine 14 päeva jooksul enne uuringu ravimi manustamist ja uuringuperioodi jooksul.
- Ükskõik millise uurimisjärgus oleva ravimi manustamine 14 päeva jooksul enne uuringu ravimi manustamist ja uuringuperioodi jooksul.
- Lingudiureetikumide manustamine 7 päeva jooksul enne uuringu ravimi manustamist ja uuringuperioodi jooksul.
- Hemoptüüs üle 60 cc tahes millisel ajal 30 päeva jooksul enne uuringu ravimi manustamist.
- Teadaolev lokaalne või süsteemne ülitundlikkus aminoglükosiididele või sissehingataivatele antibiootikumidele.
- Seerumi kreatiniin 2 mg/dl või üle selle, BUN 40 mg/dl või üle selle, või normiväline uriinianalüüs defineerituna 2+ või rohkem proteinuuriaga.

Katsealuste eemaldamine ravilt või hindamiselt

- Katsealused või nende vanemad või seaduslikud hooldajad võisid ilma piiranguteta tahes millisel ajal oma nõusoleku uuringus osaleda tagasi võtta. Uriija võis katsealuse eemaldada, kui tema kliinilise arvamuse kohaselt oli see katsealuse huvides või kui katsealune ei suutnud protokollist kinni pidada. Kui see oli võimalik, viidi läbi kõik testid ja hindamised, mis olid lõpetusvisiidiks ette nähtud.

Kui katsealune vajalikeks visiitideks tagasi ei tulnud, püüti selle põhjused kindlaks teha. See informatsioon salvestati ettenähtud juhtumi aruandlusblanketil (CRF).

- Randomiseeritud katsealused, kes uuringust ilma annust saamata lahkusid, asendati. Katsealuseid, kes lahkusid pärast annuse saamist, ei asendatud. Lahkumise põhjus ja kuupäev märgiti CRF-is. Lahkumise põhjused klassifitseeriti järgmiselt:

- Kahjulik juhtum;

- Protokolli rikkumine;
 - Ei ilmunud järelkontrolli;
 - Nõusoleku tagasivõtmine;
 - Surm;
- 5
- Sobimatu registreerimine;
 - Administratiivne põhjus;
 - Muu, ülalpool määratlemata põhjus.

Manustatud ravimid

10 Uuringus randomiseeriti ja raviti kuni 80 katsealust. Iga katsealune sai üksiku annuse kas siis kontrollravi või eksperimentaalset ravi vastavalt allkirjeldatule.

Eksperimentaalne ravi: manustatud T-326 inhalaatoriga

- 15
- Kohort 1: Kaks TPI kapslit (14 mg annuse tugevus)
 - Kohort 2: Neli TPI kapslit (14 mg annuse tugevus)
 - Kohort 3: Kaks TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)
 - Kohort 4: Neli TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)
 - Kohort 5: Kolm TPI kapslit (28 mg annuse tugevus)

Kontrollravi

20 TOBI 300 mg /5 ml [säilitusainetevaba tobramütsiin 60 mg/ml (abiaine 5 ml ¼ tavalist soolalahust pH-tasemega $6,0 \pm 0,5$)] aerosoolitud PARI LC PLUS pihustiga DeVilbiss PulmoAide kompressori abil.

Toote uuritavad omadused

25 Käesolevas uurimuses kasutatav TPI on kuiva pulbri koostis, mis koosneb tobramütsiinist ja kahest abiaainest: 1,2 distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC) ja kaltsiumkloriid (CaCl_2). TPI pakiti individuaalse suurusega 2-hüdroksüpropüülmetüülselluloosist (HPMC) kapslitesse, mis sisaldasid 25 mg või 50 mg pulbrit. Käesolevas uuringus kasutati kahte tobramütsiinipulbri annuse tugevust: 14 mg tobramütsiini kapsli kohta ja 28 mg tobramütsiini kapsli kohta.

TOBI® tobramütsiini sissehingatav lahus (300 mg/5 ml) on steriilne, mittepürogeenne, säilitusainetevaba, aerosoolina valmistatav antibiootikum. Iga ml uuringu ravimit sisaldab 60 mg tobramütsiini ja 2,25 mg naatriumkloriidi steriilses süstevees pH-tase $6,0 \pm 0,5$.

5 Manustamisjuhised

- Kontrollravile randomiseeritud katsealused said 300 mg TOBI® sissehingatavat tobramütsiinilahust koguses 60 mg/ml. TOBI® sissehingatav tobramütsiinilahus manustati katsealustele PARI LC PLUS pihusti ja DeVilbiss PulmoAide kompressori abil. 300 mg annus TOBI® sissehingatavat tobramütsiinilahust kasutati kaubandusliku TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse ampullina. Kaks 5 ml uuringu ravimi ampulli anti katsealustele fooliumikotikeses. Kuigi tegu oli üksiku annuse uuringuga, anti katsealustele kahte 5 ml uuringu ravimiga ampulli sisaldav fooliumikotike juhuks, kui uurimisalust ravimit pihusti ettevalmistamise ja valmisseadmise käigus kogemata maha pudeneb.
- 15 Eksperimentaalseks raviks randomiseeritud katsealused said üksiku annuse TPI-d, mis koosnes kahest või neljast 14 mg annusetugevusega kapslist või kahest, kolmest või neljast 28 mg annusetugevusega kapslist. TPI-d manustati katsealustele T-326 inhalaatoriga. TPI kapslid suleti kahekordsesse fooliumisse pakitud niiskuskindlasse konteinerisse ja seda tuli manustada 30 minuti jooksul pärast konteineri avamist. Kohortide 1, 2 ja 3 puhul tuli üksiku annuse manustamiseks kasutada ainult ühte T-326 inhalaatorit. Kohortide 4 ja 5 puhul tuli T-326 inhalaator pärast teise kapsli manustamist välja vahetada, seega tuli nendel kohortidel kasutada üksiku annuse manustamiseks kahte T-326 inhalaatorit.
- 25 Uuringut läbi viivatele töötajatele anti kohapeal detailsed juhendid nii kontrolli kui eksperimentaalse ravi ettevalmistamise ja kasutamise kohta.

Katsealuste ravigruppidesse jaotamise meetod

Sobivaks tunnistatud katsealused määrati randomiseeritult 3:1 suhtes eksperimentaalsesse või kontrollravi gruppi. Kui uurija või uuringu koordinaator kinnitas katsealuse vastavust sobivuskriteeriumitele, täitsid töötajad katsealuse

kohta randomiseerimise töölehe ja said interaktiivse häälvastussüsteemi (IVRS) teel katsealuse numbri ning määratud raviviisi.

- Uuringu alguses eeldati kuni 80 katsealuse randomiseerimist viies kohordis, 60 eksperimentaalsele ravile (12 katsealust igasse kohorti) ja 20 kontrollravile (4 katsealust igasse kohorti).

Uuringus kasutatavate annuste valik

- Kontrollravi annus oli FDA poolt heaks kiidetud annus 300 mg TOBI *P. aeruginosa* raviks CF patsientidel, kes on vähemalt 6-aastased ja vanemad. PK mudeli kohaselt hinnati 300 mg TOBI, manustatud PARI LC PLUS pihusti ja DeVilbiss PulmoAide kompressori abil, süsteemset biosaadavust 11,7% pihustatud annusest. 300 mg TOBI annuse seerumi kontsentratsiooni keskmine ja standardhälve oli üks tund pärast sissehingamist $1,0 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$, mis viitab laiale hajuvusulatusale.

- Eksperimentaalse ravi annus oli kaks või neli TPI kapslit, mis sisaldasid 14 mg tobramütsiini kapsli kohta, või kaks, kolm või neli TPI kapslit, mis sisaldasid 28 mg tobramütsiini.

Annuse valik ja ajastus igale katsealusele

- Katsealustele anti üksik annus 300 mg TOBI[®] sissehingatavat tobramütsiinilahust koguses 60 mg/ml või üksik annus TPI-d, mis koosnes kahest või neljast kapslist 14 mg annusetugevusega, või kahest, kolmest või neljast kapslist 28 mg annusetugevusega. Annuse ajastamisel söögiaegadele piiranguid ei olnud.

Pimeuuring

Uuring oli avatud kliiniline uuring. Kahe erineva manustamissüsteemi kasutamine teeb ravi identiteedi pimendamise ebapraktiliseks.

- 25 Eelnev ja samaaegne ravi

Toetavat lisaravi osutati igas uuringupaigas vastavalt tavapärasele praktikale. Uuringust väljaarvamise kriteerumites kirjas olevaid ravimeid ei manustatud katsealusele esimesest sõeluuringust kuni järelvisiidini.

Katsealustel lubati enne uuringu ravimi võtmist kasutada bronhodilataatoreid. Bronhodilataatoreid manustati ainult katsealustele, kes neid regulaarselt raviotstarbel kasutasid. Regulaarset kasutamist defineeritakse kui üks või mitu korda päevas kaks nädalat enne esimest sõeluuringut. Lühiajalisi
5 bronhodilataatoreid kasutavatele katsealustele manustati ravimit 15 kuni 60 minutit enne uuringu ravimi võtmist. Pikaajalisi bronhodilataatoreid kasutavad katsealused võtsid ravimit vastavalt ettekirjutusele eelneva 24 tunni jooksul.

Järgnevate ravimite kasutamine oli keelatud: tahes milline aminoglükosiidide vorm või tahes milline katsejärgus olev ravim 14 päeva jooksul enne uuringu ravimi
10 manustamist ja uuringuperioodi jooksul; lingudiureetikud seitsme päeva jooksul enne uuringu ravimi manustamist ja uuringuperioodi jooksul.

Raviga nõustumine

Katsealune manustas endale ühe annuse ravimit uurija või uuringu koordinaatori juuresolekul. Uuringu ravimi manustamise enneaegse lõpetamise, peatamise või
15 viivitamise põhjused pandi kirja allikdokumentatsiooni ja CRF-i. Uuringu ravimi manustamiseks kulunud aeg märgiti allikdokumentatsiooni ja CRF-i.

Iga uurija vaatluse all olev katsealune (või vajadusel lapsevanem/seaduslik hooldaja) esitas kirjaliku informeeritud nõusoleku, kaasa arvatud HIPAA autoriseering, ning katsealune kinnitas (vajadusel) nõusolekut uuringus osaleda
20 enne ühegi uuringuga seotud protseduuri läbiviimist. Uurijad vaatasid katsealused läbi visiidil 1, seitse kuni üheksa päeva enne uuringu ravimi manustamise päeva 1 (visiit 2), et määrata kindlaks nende osalemise sobivus. Uurijad vaatasid läbi ja märkisid üles katsealuste asjakohase meditsiinilise tausta, kaasa arvatud teave
25 hetkel põetavate haiguste ja muu asjakohane teave hingamisteede kohta, põhilised märguanded ja sümptomid, sissehingatava kuiva pulbri kasutamine ja sissehingatavate antibiootikumide kasutamine 6 kuu jooksul enne sõeluuringut ja sõeluuringu hetkel kasutatavad ravimid ning ravid.

Uurijad viisid katsealustel läbi füüsilise seisundi läbivaatuse, kaasa arvatud pikkuse, kehakaalu ja eluliste näitajate mõõtmine. Eluliste näitajate hulka kuulusid
30 pulsisagedus, hingamissagedus, suukaudne temperatuur ja arteri vererõhk

istudes. Pulsisagedust ja hingamissagedust mõõdeti 1 minut pärast seda, kui katsealune oli vähemalt 10 minutit puhanud. Vererõhku mõõdeti katsealuse istudes pärast vähemalt 10 minutit puhkamist.

- 5 Kõigile katsealustele, kelle tavapärase ravirežiimi hulka kuulus lühiajaliste bronhodilataatorite regulaarne kasutamine raviotstarbel vähemalt kord päevas või rohkem kahe nädala jooksul enne sõeluuringut, manustati bronhodilataatorit 15 kuni 30 minutit enne sõeluuringu spiromeetria testi ja 15 kuni 60 minutit enne uuringu ravimi manustamist. Pikaajalisi bronhodilataatoreid kasutavad katsealused võtsid ravimit vastavalt ettekirjutusele 24 tunni jooksul enne uuringu ravimi võtmist.
- 10 Katsealused läbisid tavapärase spiromeetria testi vastavalt 1994. aasta Ameerika Rindkerearstide Ühingu (*American Thoracic Society*) juhiste, mõõtmaks forsseeritud väljahingamismahtu ühes sekundis (FEV_1), forsseeritud vitaalkapatsiteeti (FVC) ja forsseeritud väljahingamisvoolu keskmist ulatust (FEF_{25-75}), et tõendada nende võimet spiromeetria testi usaldusväärsete tulemustega teha
- 15 ning et teha kindlaks, et nad vastasid uuringus kaasamise tingimusele, mille kohaselt FEV_1 on võrdne või ületab 40% ennustatavast väärtusest, arvatud Knudson arvutuste abil soo, vanuse ja pikkuse põhjal.

- Katsealustelt võeti sõeluuringu keemia- ja hematoloogiatestide jaoks vereproov ja proteiinuuria ribatestiga määramiseks uriiniproov. Naissoost katsealused, kes olid
- 20 11-aastased või vanemad või kellel oli alanud menstruatsioon, esitasid raseduse testimiseks uriiniproovi.

- Katsealused, kes vastasid kõigile uuringus osalemise ja sellest väljaarvamise nõuetele, olid sobivad uuringus osalemiseks ning nad randomiseeriti ravile vastavalt protokollis kirjeldatule. Randomiseeritud katsealused pöördusid
- 25 kliinikusse tagasi 7 kuni 9 päeva pärast (visiit 2), et teha läbi uuringu ravi ja raviga seotud protseduurid.

- Visiidil 2 läbisid kõik randomiseeritud katsealused enne päeva 1 uuringu ravi manustamist doosieelsed protseduurid, mille hulka kuulus põhisümptomite muutuste hindamine, samaaegse ravi muutuste hindamine ja eluliselt tähtsate
- 30 näitajate mõõtmine. Uurijad viisid läbi täiendava füüsilise läbivaatuse, kui ükski

organismi süsteemidest oli sõeluuringul normiväline ja kliinilise tähtsusega või kui katsealusel oli esinenud sõeluuringust alates tervises seisundis kliinilise tähtsusega muutusi. Uriini proteinuuria ribatesti korraldi enne annustamist, kui sõeluuringul ilmnes jälg või 1+; samuti korraldi seerumi keemilist testi ja hematoloogilist testi, kui

5 see oli sõeluuringul normiväline. Uurijad viisid enne annustamist läbi spiromeetriatesti (vajadusel 15 kuni 30 minutit enne katsealuste tavalise lühiajalise bronhodilataatori võtmist) ja võtsid seerumi- ning röga proovid annuseelsete tobramütsiinianalüüside jaoks.

Enne uuringu ravimite manustamist võisid TPI katsealused, kes kasutasid samal

10 ajal regulaarselt või vajadusel lühiajalisi bronhodilataatoreid, võtta uurija otsuse alusel oma tavalist lühiajalist bronhodilataatorit. Katsealused, kes samal ajal lühiajalist bronhodilataatorit ei kasutanud, võisid seda eelnevalt võtta, kui neil oli enne sõeluuringut ja annuseelset kopsude töö analüüsi 10% või suurem relatiivne FEV₁ langus. Relatiivne FEV₁ osakaalu muutus alates sõeluuringust

15 arvutati järgnevalt.

- Relatiivne FEV₁ % muutus sõeluuringu ajast
- $$= \frac{[(\text{annuse-eelne FEV}_1 - \text{sõeluuringu FEV}_1)]}{\text{sõeluuringu FEV}_1} \times 100$$

Üksik annus uuringu ravimit manustati 60 minuti jooksul pärast annuse-eelse bronhodilataatori võtmist, kui seda võeti, või pärast spiromeetriat, ning katsealustel

20 hinnati aerosooli saamise ulatust ja protokollide ohutusnõuetele vastamist vastavalt allpool kirjeldatule. Annuse võtmise ajal paluti katsealustel istuda sirgelt, hingata tavaliselt ja kasutada uuringu ravimi sissehingamise ajal nina kinni pigistavaid klambreid. Uuringu koordinaator pani kirja uuringu ravi manustamise algus- ja lõppaja. Kui katsealusel tekkis pikemaajaline köha (rohkem kui 10 sekundit),

25 peatas uuringu koordinaator stopperi ja käivitas selle uuesti, kui katsealune ravi jätkas. TPI katsealuste puhul märkis uurija ja/või uuringu koordinaator ära, kas inhalaatorist kostev klõbin oli uuringu ravimi teisel sissehingamisel kuulda. Koheselt pärast uuringu ravimi manustamist loputasid katsealused suud 30 ml tavalise soolalahusega, kuristasid 5 kuni 10 sekundit ja sülitasid välja; seda

30 loputusprotseduuri korraldi kolm korda.

Katsealused jäid ohutushinnagute läbiviimiseks kliinikusse 12 tunniks pärast uuringute ravi alustamist. Seejärel lubati katsealustel lahkuda ja neile määrati visiit 3 järeluuringuteks 8. päeval ($\pm$ kaks päeva). Järeluuringute graafiku paindlikkus katsealuste ajapiirangute tõttu (käesolevas näites viidatakse järeluuringule kui „päev 8“) oli lubatud. Kerged kõrvalekalded protokolliga graafikust avaldasid uuringu läbiviijate arvamuse kohaselt uuringu eesmärkide hindamisele minimaalset või olematut mõju.

8. päeva järelvisiidil kontrollis uuringu koordinaator võimalikke muutusi katsealuste tervislikus seisundis, kaasa arvatud hetkel põetavad haigused, uued või halvenevad kahjulikud juhtumid, CF-iga seotud sümptomid, hetkel võetavad ravimid ja nende annused ning vabalt saadaolevate apteegiravimite tarvitamine. Katsealustel, kellel esinesid kliiniliselt tähtsad uuringu ravimiga seotud kahjulikud juhtumid (AE-d), viidi läbi korduvad uuringud (telefoni teel või visiitidel kliinikus) kuni rahuldavate tulemusteni. Uurija tegi katsealusele füüsilise läbivaatuse, mõõtis pikkust, kaalu, elulisi näitajaid ja spiromeetria tulemusi, ning võtis vere ja uriini proovid keemiliseks, hematoloogia ja proteinuuria ribatestiks.

Peamine(sed) aerosooli manustamise muutuja(d)

TPI võrreldava annuse TOBI-ga 300 mg/5 ml kindlaksmääramine põhines testravi ja kontrollravi aerosooli jaotamise viisi hindamisel. Test- ja kontrollravi aerosooli jaotamise viis määrati kindlaks seerumi ja röga tobramütsiinikontsentratsiooni alusel aja möödudes, teatud seerumi ja röga farmakokineetiliste parameetrite arvutamise abil vastavalt käesolevas näites kirjeldatule, ravimi manustamise aja mõõtmise ja T-326 inhalaatori ja kapsli toimivuse hindamise abil.

Seerumi tobramütsiini kontsentratsioonid

Vereproovid võeti enne annustamist ja 0,5, 1, 2, 4, 8 ja 12 tundi pärast esimest hingetõmmet uuringu ravimi sissehingamisel. Proovid tuli võtta kindlaksmääratud ajale nii lähedal kui võimalik ja neid peeti õigel ajal võetuks, kui need saadi $\pm$ 2 minuti jooksul ettenähtud 0,5-tunnisest ravijärgsest proovivõtuajast ja $\pm$ 10 minuti jooksul järgnevate ravijärgsete proovide kindlaksmääratud aegadest. Nendest intervallidest väljaspool võetud proovid loeti protokollist kõrvalekalleteks.

Seerumi proov võeti ja seda säilitati -20 °C või madalamal temperatuuril kuni analüüsini. Tobramütsiini kontsentratsioonide seerumis analüüsiti modifitseeritud fluorestsentspolarisatsiooni immuuanalüüsi (FPIA) meetodil Abbott TDx[®]/TDxFLx[®] süsteemi kasutades. Proovid lisati otse proovikasseti

5 lahjendussüvendisse. TDx/TDxFLx aparaat saavutas lõpliku polarisatsiooni. Tobramütsiini kontsentratsioonide välja arvutamiseks kasutati kaalutud neljaparameetrilist logistilist võrrandit. Tobramütsiini kontsentratsioonid esitati vaba aine ekvivalentide näol.

Uuringu katsealuste proovide analüüsiks valmistati ette kalibreerimisstandardid

10 (0,05, 0,10, 0,40, 0,80 ja 0,90 µg/ml) ja kvaliteedikontrolli näidised (0,10, 0,40 ja 0,80 µg/ml). Analüüs viidi läbi 6 käivituskorraga.

Kvantitatsiooni madalaim piirang oli 0,05 µg/ml. Analüüsi täpsus kvaliteedikontrolli näidiste CV alusel oli 4,9%, 5,7% ja 5,6% vastavalt 0,10, 0,40 ja 0,80 µg/ml proovide kohta. Meetodi täpsus, mida näitasid kvaliteedikontrolli näidiste

15 keskmised saadused analüüsi ajal, oli 103%, 103% ja 101% vastavalt 0,10, 0,40 ja 0,80 µg/ml proovide kohta. Kokkuvõttes osutus meetod olevat farmakokineetiliseks analüüsiks sobiva täpsusega.

Seerumi farmakokineetiliste parameetrite arvutus ja võrreldava TPI annuse hinnanguline hulk on kirjeldatud käesolevas näites.

20 Tobramütsiini kontsentratsioon rögas

Katsealustelt saadi rögaproovid tugeva köhimise teel ja proovid võeti enne 1. päeva annustamist (annuse-eelne) ja 0,5, 1, 2, 4, 8 ja 12 tundi pärast esimest hingetõmmet uuringu ravimi sissehingamisel. Rögaproovid võeti kindlaksmääratud aegadele nii lähedal kui võimalik ja samades ajavahemikes seerumiproovidega.

25 Väljaspool neid intervale võetud proovid loeti protokollist kõrvalekalleteks.

Enne uuringu ravi üksikut annust võeti rögaproov (minimaalselt 100 mg), et määrata kindlaks tobramütsiini kontsentratsiooni alammäär.

Rögaproove hoiti temperatuuril -70 °C või alla selle kuni analüüsini. Tobramütsiini kontsentratsiooni analüüsiti kinnitatud pöördfaasilise kõrgsurve vedelikkromatograafiaga (HPLC) meetodil ultravioletvalgusega.

- 5 Katsealuste rögaproovid vedeldati esmalt 1/5 tavalise naatriumhüdroksiidiga ja lahjendati Tris-puhvriga (20,0 g Trizma alust/l). Röga standardnäidised valmistati CF-iga katsealuste kogutud lahjendatud rögalet tobramütsiini lisades, kuni röga lõppkontsentratsioonid olid 0, 20, 40, 100, 200, 400 ja 1000 µg/g. Analüüsi kvaliteedikontrolli näidised valmistati kogutud lahjendatud rögalet tobramütsiini lisades, kuni selle sisaldus oli 40, 300 ja 800 µg/g. Igale 100 µl standard-, kontroll- ja katsealuse näidisele lisati sisestandardi sisomütsiini (100 µl, 0,15 mg/ml Tris-puhvris) ning seejärel 400 µl atsetonitrili ja 50 µl 2,4-dinitrofluorobenseeni (0,17 g/ml). Näidiste reaktiivisegused kuumutati kuivas kuumuses 80 °C juures 1 h. Pärast 600 µl 60/40 atsetonitrili ja vee segu (v/v) lisamist analüüsiti 50 µl HPLC-ga.
- 15 Näidised süstiti Waters Nova-Pak® C-18, 3,9 x 150 mm, 4 µm kolonnile, mis oli ühendatud Watersi HPLC-ga (600E pump, 486 või 2487 ultraviolet-detektor ($\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$) ja 717 Plus automaatne proovisisestaja). Mobiilne faas koosnes 0,2% äädikhapest atsetonitrilis (39/61, v/v), pumbatud kiirusega 1,5 ml/min 5 min, 2,0 ml/min veel 9 või 10 min, sõltuvalt analüüsi pikkusest. Waters HPLC seadmete käsitlemiseks ja algandmete saamiseks, nende töötlemiseks, arvutamiseks ja analüütiliste tulemuste teatamiseks kasutati Waters Millennium-32 C/S LC tarkvara (versioon 3.20). Välja arvutati tobramütsiini tipu ulatuse suhe sisestandardi sisomütsiini (PHR). Analüüs viidi läbi 17 käivituskorraga.
- 25 Tobramütsiini ja sisomütsiini viibeajad jäid vastavalt vahemikku 3,8 kuni 4,1 min ja 10,0 kuni 10,6 min. PHRi ja 20 kuni 1000 µg/g röga kontsentratsiooni vahel oli lineaarne suhe. Regressioonimudel oli $\text{PHR} = Bx + A$ (x = tobramütsiini kontsentratsioon), kaalutud $1/x$. Kvantitatsiooni alammäär oli 20 µg/g. Standardnäidiste kontsentratsioonid jäid vahemikku 97% kuni 102% nominaalkontsentratsioonist, variatsioonikoefitsientidega (CV) mitte üle 5,2%.
- 30 Analüüsi täpsus vastavalt kvaliteedikontrolli näidistele oli 5,2%, 3,9% ja 2,0% vastavalt 40, 300 ja 800 µg/g näidiste puhul. Meetodi täpsus, näidatud kvaliteedikontrolli näidiste analüüsivaheliste uuringutega, oli 107%, 99% ja 97%

vastavalt 40, 300 ja 800 µg/g kvaliteedikontrolli näidiste puhul. Kokkuvõttes osutus meetod olevat farmakokineetiliseks analüüsiks sobiva täpsusega.

Ravimi manustamise aeg

- 5 Ravimi manustamise aega defineeriti ajavahemikuna katsealuse esimesest hingetõmbest ravimi manustamise lõpetamiseni. Ravimi manustamine oli lõppenud, kui testi T-326 inhalaator hakkas klõbisema ja kui kontrolli PARI LC PLUS pihusti hakkas pritsima. Uurija märkis TPI kapslite puhul üles, kas katsealuse teise hingetõmbe puhul oli kuulda klõbinat, mis näitas, et kapsel oli tühjendatud.
- 10 Kui ravimi manustamine mingil põhjusel katkestati, märgiti üles katkestamise aeg ja edasise manustamise algus- ning lõppajad. Kui annustamine katkestati, ei hõlmanud manustamise koguaeg katkestuse kestust. Kui annustamine katkestati ja peatumise aeg katkestamise hetkel või annustamisega uuesti alustamise aeg puudus, loeti ravimi manustamise aeg arvutamatuks.

- 15 Kasutatud T-326 inhalaatorite ja TPI kapslite inspeksioon ja tobramütsiini jäägi analüüsid

Ehkki seda uuringu protokollis eraldi välja ei toodud, analüüsiti kasutatud T-326 inhalaatoreid ja kasutatud TPI kapsleid, et hinnata nende toimivust.

Kahjulikud juhtumid

- 20 Kahjulikku juhtumit (AE) defineeritakse kui tahes millist ebasoovitavat meditsiinilist juhtu kliinilise uuringu subjektil, kellele on tahes millises annuses manustatud farmatseutilist toodet, millel ei ole tingimata ravist põhjustatud seost. Seega võib AE olla tahes milline negatiivne ja soovimatu nähtus (kaasa arvatud normivälised laboratoorsed leiud), sümptom või haigus, mida ajaliselt seostatakse meditsiinilise
- 25 toote kasutamisega, ent mis ei pruugi olla seotud selle meditsiinilise tootega. See definitsioon hõlmab kaasnevaid haigusi või vigastusi ja olemasoleva seisundi ägenemist. Ootamatu AE on juhtum, mille raskus ei vasta kehtivale tooteinformatsioonile.

AE-d võidi katsealuse poolt spontaanselt välja tuua või see võidi avastada uurija või uuringu koordinaatori üldise küsitlemise käigus.

5 Kõiki AE-sid tuli jälgida kuni lahenemiseni või, kui AE leiti olevat krooniline, tehti kindlaks selle põhjus. Kui AE jäi uuringu lõpus lahendamata, andsid uurija ja meditsiiniline jälgija läbi kliinilise hinnangu sellele, kas AE edasine järeluurimine on vajalik.

AE CRF-il esitatud juhtumite raskuse üle otsustas uurija järgnevalt:

Kerge: Tavapärastele tegevustele piiranguid ei ole.

Mõõdukas: Tavapärastele tegevustele on mõned piirangud.

Raske: Võimetu tavapärasteid tegevusi läbi viima.

Uuringu ravi seose AE-ga määras kindlaks uurija järgnevate definitsioonide põhjal:

10 *Ei ole seotud:* Uuritava tootega ei olnud kokkupuudet või AE teke ei ole mõistlikus ajalises seoses, või AE seost uuritava tootega peetakse vähetõenäoliseks.

Võib olla seotud: Uuringu toote manustamine ja AE olid mõistlikus ajalises seoses ja AE teket võib sama hästi seletada muude põhjustega kui kokkupuude uuritava tootega.

15 *Tõenäoliselt seotud:* Uuringu ravi ja AE olid mõistlikus ajalises seoses ja AE oli suurema tõenäosusega seletatav kokkupuutega uuritava tootega kui muude põhjustega, või uuritav toode oli AE kõige tõenäolisem põhjus.

Ranked kahjulikud juhtumid (SAEd)

Käesolevas uuringus SAEdest ei teatatud.

20 Kliinilised laboratoorsed testid

Laboratoorsed testid algse hematoloogia, seerumi keemilise koostise ja proteiinuuria mõõtmiseks viidi läbi sõeluuringu ajal ja järelviisidil 8. päeval. Annustamisvisiidil 1. päeval mõõdeti vere urea lämmastikku (BUN) ja seerumi kreatiniini 12 tundi pärast uuringu ravimi manustamise algust. Lisaks korraldati uriini proteiinuuria ribatesti enne annustamist, kui sõeluuringul ilmnes jälg või 1+; samuti

25

korraliti seerumi keemiatesti ja hematoloogiat, kui need olid sõeluuringul normivälised.

5 Käesolevas uuringus läbi viidud hematoloogiatestide hulka kuulus valgeliblede üldarv (WBC), punaliblede üldarv (RBC), hemoglobiin, hematokrit, diferentsiaal ja trombotsüütide arv.

10 Läbiviidud seerumi keemiliste testide hulka kuulusid naatriumi, kaaliumi, kloriidi, bikarbonaadi, BUN, kreatiniini, glükoosi, kaltsiumi, fosfori, gamma-glutamüüli transferaasi (GGT), ananiini transaminaasi (ALT või SGPT), aspartaadi transaminaasi (AST või SGOT), aluselise fosfataasi, laktaadi dehüdrogenaasi (LDH), bilirubiini koguhulga, konjugeeritud bilirubiini, mittekonjugeeritud bilirubiini, valkude koguhulga, albumiini ja seerumi inimese koorioni gonadotrofiini (HCG) analüüsid.

Bronhospasm ja spiromeetria

15 Spiromeetria testid (forsseeritud väljahingamismaht ühes sekundis [FEV_1 liitrites], forsseeritud vitaalkapatsiteet [FVC liitrites] ja forsseeritud väljahingamisvool forsseeritud vitaalkapatsiteedi kahes keskmises veerandis [FEF_{25-75}]) viidi läbi enne 1. päeva üksikut annust ja 30 minutit pärast annustamist, et hinnata hingamisteede reaktsiooni uuringu ravile. Samuti viidi läbi rutiinne spiromeetria test 8. päeva järelvisiidil.

20 Uuringu protokoll defineeris eeldatavat bronhospasmi kui relatiivset prognoositud FEV_1 % vähenemist 20% või rohkem annuse-eelsest seisundist kuni 30 minutini pärast annustamist. Samuti märgiti üles katsealused, kellel esines FEV_1 % relatiivne vähenemine 10% või rohkem.

25 Kui 30 minutit pärast annustamist oli relatiivne FEV_1 % vähenemine 20% või üle selle, oli ette nähtud spiromeetria (FEV_1 , FVC ja FEF_{25-75}) kordamine vastavalt uurija kindlaksmääratud graafikule, kuni FEV_1 vähenemine jäi alla 10% (seda ei tehtud katsealuse 12/317 puhul, kes oli ainus katsealune, kelle prognoositava FEV_1 protsendi vähenemine oli 20% või rohkem). Kõik FEV_1 prognoositava protsendi vähenemisjuhud 20% või üle selle märgiti üles kui AE-d (seda ei tehtud

katsealusega 12/317). Sobivate ravimitega ravimine ja edasised uuringud olid uurija otsustada.

Elulised näitajad

- 5 Elulisi näitajaid mõõdeti enne 1. päeva annust ja 30 minutit ning 1, 4, 8 ja 12 tundi pärast annustamise algust ning nende hulka kuulusid sellised näitajad nagu arteriaalne vererõhk, pulsikiirus ja hingamiskiirus, mõõdetuna pärast 10 minutit puhkamist, ning kehatemperatuur. Samuti mõõdeti elulisi näitajaid 8. päeva järelvisiidil.

Füüsiline läbivaatus

- 10 Katsealuste füüsiline läbivaatus viidi läbi 8. päeva järelvisiidil ja selle jooksul kontrollis arst katsealuste üldist välimust, nahka, lümfisõlmi, pead, silmi, kõrvu, nina ja kurku, kopse, veresoonkonda, kõhupiirkonda, jäsemeid, luu- ja lihaskonna, närvisüsteemi ja urogenitaalset (valikuliselt) süsteemi.

Mõõtmistulemuste sobivus

- 15 Käesolevas uuringus kasutatavad efektiivsusnäitajad on standardsed, st. laialt kasutatavad ja üldiselt tuntud kui usaldusväärsed, täpsed, asjakohased ja efektiivsete ning mitteefektiivsete ainete vahel vahet tegevad. Käesolevas uuringus kasutatavad ohutusnäitajad on standardsed kliinilised ja laboratoosed protseduurid.

20 Farmakokineetika

- Röga ja seerumi tobramütsiini analüüside kontsentratsiooni (C) versus aja (t) andmeid analüüsiti mudelist sõltumatute meetoditega, et saada farmakokineetilised parameetrid. Maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) ja aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks ($t_{\max}$) saadi vaatluse teel.
- 25 Poolestusaeg arvutati vastavalt valemile $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$. Kõigis arvutustes loeti kvantitatsiooni alampiirist madalamale jäävad kontsentratsioonid nulliks. Röga ja seerumi kontsentratsiooni ja aja kõverate alused pinnad aja nullpunktist (annuseelne) 12 tunni järgse ajani, $AUC(0,12)$ arvutati trapetsi meetodil. Lõpmatu AUC,

AUC $(0, \infty)$ arvutati vastavalt valemile $AUC(0,12) + C(12)/\lambda_z$, kus $C(12)$ on kontsentratsioon 12 h pärast annustamist.

Kõik farmakokineetilised parameetrid esitati keskmisena $\pm$ SD. Harmooniline poolestusaeg oli hinnanguliselt

$$5 \quad \overline{t_{1/2}} = \ln(2) / \overline{\lambda_z},$$

kus λ_z on iga annuse lagunemise kiiruskonstantide aritmeetiline keskmine. Harmoonilise keskmise poolestusaja, $SD(\overline{t_{1/2}})$, standardhälve saadi vastavalt valemile

$$SD(\overline{t_{1/2}}) = \frac{\ln(2)}{\overline{\lambda_z}} \times \frac{SD(\overline{\lambda_z})}{\overline{\lambda_z}},$$

10 kus $SD(\overline{\lambda_z})$ on keskmise lagunemise kiiruskonstandi standardviga iga annuse puhul.

TPI TOBI-ga võrreldava annuse hinnanguline määramine

TPI TOBI-ga võrreldava annuse hindamiseks sobitati log AUC(0,12) vs log (TPI annus) TPI seerumi kontsentratsiooni andmetest kõigi kohortide puhul lineaarne regressioonimudel. Võrreldav annus ja 95% usaldusvahemik määrati kindlaks

15 TOBI andmete keskmise log AUC(0,12) sobitatud regressioonisirge vastandväärtuse ja 95% ülemise ja alumise usalduspiiri võtmisel.

Monitooring

Uuring viidi läbi vastavalt hea kliinilise tava (GCP) põhimõtetele.

Andmete käsitlemine

20 Juhtumiaruandluse vormide andmed sisestati kahes eksemplaris Clintrial® andmebaasi.

Andmete kvaliteedikontroll viidi läbi PL/SQL programmeerimiskeeles ja SAS® tarkvara versiooniga 8.2 või rohkem (SAS Institute, Cary, NC). Analüüs viidi läbi SAS® tarkvara versiooniga 8.2 või rohkem eelnevalt kindlaks määratud

analüüsiplaani alusel. Hinnanguline andmebaasi üldine veamäär oli 0,022% ülemise 95% usalduspiiriga 0,157% (ümardatud). See ülemine usalduspiir jääb alla valitud standardi, mis oli 0,5%.

Statistilised meetodid ja valimi suuruse määramine

- 5 Selle 1. faasi uuringu eesmärgid olid hinnata testi TPI ja kontrolli TOBI ravivõtete ohutust ja hinnata TPI annuse suurust, mis annaks võrreldava farmakokineetilise profiili 300 mg/5 ml TOBI-ga. Käesolevaks uuringuks ei olnud püstitatud mingeid efektiivsuseesmärke. Kõik planeeritud kokkuvõtted ja analüüsid olid oma olemuselt uurimuslikud. TPI ja TOBI ravigruppide vahel ei olnud planeeritud
- 10 statistilisi võrdlusi ega planeeritud statistilisi hüpoteesi katseid erinevuste leidmiseks kahe raviviisi vahel. Kuna iga keskus võis vastu võtta ainult väikese arvu katsealuseid, nägi uuringu analüüsiplaani ennetavalt ette keskusteülese andmete kokkuliitmise analüüside tarbeks.

- Kõik kokkuvõtted ja analüüsid viidi läbi iga kuue ravigrupi kohta. Kui ei ole
- 15 märgitud teisiti, arvutati kategooriliste muutujate puhul sagedused ja osakaalud ning pidevate muutujate puhul olemasolevate väärtuste, keskmiste näitajate, standardhälbe, miinimumi, mediaani ja maksimumi arvud. Kõik CRF-idel näidatud andmed esitati individuaalsete katsealuste andmete loetelus.

Määratleti kolm katsealuste rühma.

- 20
- Kogu registreerunud rühm: katsealused, kes registreeriti uuringule ja randomiseeriti selleks.
 - Ohutuse hindamise rühm: randomiseeritud katsealused, kes võtsid sisse kogu või osa ettenähtud uuringu ravimist.
 - Farmakokineetiliselt hinnatav rühm: randomiseeritud katsealused, kes võtsid
- 25 sisse kogu ettenähtud uuringu ravimi.

Lähte- ja demograafilised omadused võeti kogu registreerunud rühma puhul kokku. Tobramütsiini farmakokineetiliste omaduste hindamine viidi läbi farmakokineetiliselt hinnatava rühmaga. TPI annuse hinnanguline määramine, mis andis tulemuseks TOBI-ga võrreldava süsteemse tobramütsiini saaduse, viidi läbi

TPI võrreldava annuse hinnatava rühmaga. Kõigi teiste muutujate analüüsid viidi läbi ohutuse hindamise rühmaga.

Kõigiks analüüsideks kasutati SAS versiooni 8.2. Uuringu tulemuste graafiliseks esitamiseks kasutati Microsoft Excelit.

5 Aerosooli manustamise analüüs ja võrreldava TPI annuse hinnang

Kõik katsealused, kes said ravi üksiku annuse näol, kaasati analüüsi ja aerosooli manustamise üksikasjade hindamisse, mida iseloomustati röga ja seerumi tobramütsiini kontsentratsioonide, hinnangulise seerumi farmakokineetiliste parameetrite ja ravi manustamiseks kulunud aja põhjal.

- 10 Seerumi AUC(0,12) kasutati TPI TOBI-ga võrreldava annuse hinnanguliseks määramiseks. Läbi viidi lineaarne regressioonianalüüs, kasutades log AUC(0,12) sõltuva muutujana ja log (TPI annus) sõltumatu muutujana, kasutades kõigi TPI gruppide andmeid. TPI võrreldav annus määrati kindlaks viie kombineeritud TOBI kohordi TOBI seerumi tobramütsiini kontsentratsiooni sobitatud regressioonisirge
- 15 vastandväärtuse võtmisel keskmisel log AUC(0,12).

Teisesed aerosooli manustamise analüüsid

Uuringu protokoll ei tuvastanud mingeid teiseseid aerosooli manustamise muutujaid.

Ohutuse analüüsid

- 20 Kõik katsealused, kes said annuse uuringu ravi, olid ohutuse seisukohalt hinnatavad AE-de, kopsude töö muutuste, kliiniliste laboritulemuste, eluliste näitajate ja füüsilise läbivaatuse põhjal.

Kahjulike juhtumite hindamine

- Algsed sümptomid ja ravi käigus ilmnenu kahjulikud juhtumid (AE-d) kodeeriti
- 25 MedDRA tesauruse abil. Individuaalse ravi käigus tekkinud AE-de (katsealuste osakaal, kellel esines juhtum vähemalt üks kord uuringu ravi jooksul või järel) koguesinemist hinnati kirjeldavalt märkimisväärsete erinevuste leidmiseks TPI ja TOBI raviviiside vahel. Statistilisi teste ei planeeritud. Samuti võeti AE-d kokku

- 5 raskuse põhjal (kerge, keskmine, raske) ja seose ravimiga põhjal (ei ole seotud, võib olla seotud) nii testi kui kontrollravi puhul. Ravimiga seose hindamise puhul kuulusid klassifikatsiooni „võib olla seotud“ hulka individuaalsed AE-d, mille uurija hindas uuringu raviga võimalikult seotuks, tõenäoliselt seotuks ja tundmatu seosega.

Muutused kopsude töös

- 10 Kui katsealustel kopsuhaigusi ei ole, võetakse FEV₁, FVC ja FEF₂₅₋₇₅ (spiromeetria näitajad) puhul normaalväärtused. Neid norme kasutatakse tavapäraselt uuringutes, mille katsealustel on kopsuhaigused. Algsed spiromeetriatulemused konverteeriti normatiivseteks prognoositavateks väärtusteks Knudsoni võrrandite abil, vastavalt allpool kirjeldatule. Iga katsealuse puhul on Knudsoni normatiivne väärtus FEV₁, FVC või FEF₂₅₋₇₅ puhul lineaarne kombinatsioon katsealuse vanusest (aastates) ja pikkusest (cm) järgmise valemi põhjal:

$$\text{Knudsoni normatiivne väärtus} = C_0 + C_1 \times \text{pikkus} + C_2 \times \text{vanus},$$

- 15 kus koefitsiendid C₀, C₁ ja C₂ määratakse kindlaks katsealuse soo ja vanuserühma põhjal.

Võttes algse vaadeldud väärtuse spiromeetriatulemustest ja Knudsoni normatiivse väärtuse, arvutatakse prognoositav väärtus (%) järgmiselt:

- 20 % prognoositav väärtus = (algne vaadeldud väärtus/Knudsoni normatiivne väärtus) x 100

Muutused ja relatiivsed muutused FEV₁ % prognoositus (FEV₁ %) annuse-eelsest seisust 30 minuti järgse seisuni pärast annustamise lõppu arvutati järgmise valemi põhjal:

$$\text{Muutus} = \text{annusejärgne FEV}_1 \% - \text{annuse-eelne FEV}_1 \%$$

- 25 **Relatiivne muutus = [(annusejärgne FEV₁ % - annuse-eelne FEV₁ %) ÷ annuse-eelne FEV₁ %] x 100**

Katsealusel loeti esinevat bronhospasm, kui relatiivne muutus algväärtusest oli vähenemine ulatuses ≥ 20%.

Muutust ja relatiivset muutust ning bronhospasmi esinemist võrreldi kirjeldavalt ravigruppide lõikes. Lisaks tuletati ja võeti sarnasel viisil kokku järgmised muutujad:

- katsealuste esinemine, kellel ilmnas prognoositud FEV_1 % relatiivne vähenemine 10% või rohkem annuse-eelsest seisust 30 minutini pärast annustamise lõppu
- muutused ja relatiivsed muutused prognoositud FVC % ja prognoositud FEF_{25-75} % annuse-eelsest seisust 30 minutini pärast annustamise lõppu
- muutused ja relatiivsed muutused prognoositud FEV_1 %, prognoositud FVC % ja prognoositud FEF_{25-75} % annuse-eelsest seisust 8. päeva järelvisiidini.

Muud ohutusmuutujad

Muude ohutusmuutujate, nagu kliinilised laboratoorsed tulemused, elulised näitajad, samal ajal võetavad ravimid, meditsiinilised protseduurid ja füüsilised läbivaatused, kohta tehti kirjeldav kokkuvõte. Lisaks arvutati ja tehti kokkuvõte muutuste kohta algväärtustest uuringu lõpuni laboratoorsete andmete, eluliste näitajate ja spiromeetria tulemuste puhul; nende arvutuste puhul oli algväärtus viimane saadaolev hinnang enne uuringu annust. Samuti hinnati muutusi laboratoorsete tulemuste ilmnemises, mis jäid alla- või ülespoole vastavaid normivahemikke.

20 Valimi suuruse kindlaksmääramine

Valimi suurus ja paralleelse ülesehituse valik määrati kindlaks kliinilistel ja praktiliselt kaalutlustel, mitte niivõrd statistilise võimsuse seisukohast. Kõik analüüsid loeti uurimuslikeks ja need viidi läbi deskriptiivsete meetoditega. Käesolevaks uurimuseks ei planeeritud mingeid järeluslikke statistilisi analüüse.

25 Vaheanalüüsid

Iga uuringukohordi lõpus tehti põhiliste ohutusmuutujate kokkuvõtted ja esitati need andmevaatluskomiteele (DMC) ülevaatuseks ja otsuseks annuse suurendamise kohta. Järgnevad tulemused järjestati katsealuse järgi ja võeti kokku ravi alusel pärast iga kohordi lõpetamist, et toetada DMC kaalutlusi:

- katsealuste demograafia;
 - prognoositud FEV₁ protsent enne ja pärast annustamist ning protsendi muutus;
 - rasked kahjulikud juhtumid;
 - ravi käigus ilmnenu AE-d;
- 5 • hingamisteede ravi käigus ilmnenu AE-d.

See vahepealne analüüsiprotseduur töötati välja ainult DMC ohutusülevaatus ja annuse suurendamise otsuse toetamiseks. Vahepealsete ohutuse ja annuse suurendamise ülevaatuste tulemusel ei planeeritud mingeid uuringu andmete statistilisi teste ega vajatud mingeid statistilisi alfa taseme reguleerimisi.

10 Katsealuste sõeluuring, registreerimine ja randomiseerimine

15 uurijat tegid sõeluuringu kokku 97 katsealusele.

90 läbi vaadatud 97 katsealusest vastas uuringu kriteeriumitele ning nad registreeriti (tabel 2) ja randomiseeriti ühele kuuest raviviisist. Seitse 97 läbi vaadatud katsealusest ei vastanud uuringu kriteeriumitele ja neid ei võetud uuringusse.

Tabel 2 Registreerimine ja randomiseerimine uuringukoha ja ravi alusel

Uuringu koht	TPI annustamisrežiimid					TOBI 300 mg	Katsealuseid kohal kokku
	2x14 mg	4x14 mg	2x28 mg	3x28 mg	4x28 mg		
01	3	1		2	1	3	10
02	3	2m	1	1		1	8
03	3		2			1	6
04		2		3	1	3	9
05		2	1	2	2	1	8
06		2	2	1	1		6
07			1	1	2	1	5
08					2	1	3
09		1	1	1	2	3	8
10		1		1		1	3
11			1	1	2		4

12	1		1	1		1	4
13			2			3	5
16	2	3	2	1	1	1	10
17			1				1
Kokku registreeritud ja randomiseeritud	12	14	15	15	14	20	90

Katsealuste eemaldamine enne ravi

Kolm 90 registreeritud katsealusest eemaldati uuringult enne ravi alustamist annuse-eelsete AE-de tõttu ja nad ei saanud ühtegi uuringu ravi annust (**tabel 2**). Kaheksakümmend seitse katsealust 90st said uuringu ravi.

5 Tabel 3 Registreeritud, ent enne uuringu ravi eemaldatud katsealused

<u>Ravi</u>	<u>Seis</u>	<u>Põhjus ravi mitteraamiseksi</u>
4x14 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelne AE: hingeldamine
2x28 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelne AE: köha halvenenud
4x28 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelsed AE-d: köha halvenenud, larüngiit NOS, pürektsia

Uuringu lõpetamine

Kaheksakümmend kuus katsealust 87st, kellele uuringu ravimit manustati, lõpetasid uuringu. Üks katsealune 87st annustatust eemaldati uuringult ravi käigus ilmnenu AE-de tõttu.

- 10 Üks 86st lõpetanud katsealusest sai ravimit, ent tagastatud kapslite vaatus pärast uuringut näitas, et T-326 inhalaator ei läbistanud kapsleid. Seerumi tobramütsiini kontsentratsioonid sellel katsealusel olid alla kvantifitseeritava piiri (BQL), mis kinnitas, et katsealune ei saanud uuringu ravi.

Analüüsitud andmegrupid aerosooli manustamise hindamiseks

- 15 Kaheksakümmend kuus 90st registreeritud katsealusest randomiseeriti, neile manustati üksik annus uuringu ravimit ja nad olid protokollis ohutuseesmärkide

jaoks hinnatavad. Kolm 90st katsealusest eemaldati AE-de tõttu uuringult enne uuringu ravimi saamist ja neid ei kaasatud ohutuse hindamisse. Üks katsealune ei saanud uuringu ravi, kuna T-326 inhalaator ei läbistanud ravimikapsleid, ja teda ei kaasatud ohutuse hindamisse.

5 Tabel 4 Katsealused, keda ei kaasatud ohutuse hindamisse

<u>Ravi</u>	<u>Katsealuse seisund</u>	<u>Põhjus ohutuse hindamisse mitte kaasamiseks</u>
2x14 mg	Lõpetatud	Katsealune ei saanud uuringu ravi: kapslit ei läbistatud ja tobramütsiini ei leitud seerumis.
4x14 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelne AE: hingeldamine
2x28 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelne AE: köha ägenenud
4x28 mg	Eemaldatud enne annust	Annuse-eelsed AE-d: köha ägenenud, larüngiit NOS, pürektsia

Kaheksakümmend neli katsealust 86st, kes said uuringu ravimit, olid hinnatavad farmakokineetilistel eesmärkidel ja TPI annuse hinnangulisel määramisel, mis loeti TOBI annusega farmakokineetiliselt võrreldavaks. Kaks ravitud katsealust arvati farmakokineetilisest ja võrdleva annuse hindamisest välja.

10 Tabel 5 Annuse saanud katsealused, keda ei kaasatud farmakokineetilisse hindamisse

<u>Ravi</u>	<u>Seisund</u>	<u>Katsealuse farmakokineetilistel eesmärkidel mittekaasamise põhjus</u>
2x28 mg	Lõpetatud	Ei saanud täieliku annuse tehniliste komplikatsioonide tõttu T-326 inhalaatoriga; üks täis kapsel tagastati sponsorile.
4x28 mg	Eemaldatud	Ei saanud täielikku annust AE tõttu keset annustamist, mis viis nõusoleku tagasivõtuni ja uuringult eemaldamiseni; ebapiisav arv seeruminäidiseid.

Katsealused, kes ei saanud uuringu ravi, ei olnud ka farmakokineetilistel uuringutel hinnatavad.

Demograafilised näitajad

- 15 Uuringule registreeriti 43 meest ja 47 naist vanusevahemikus 7 kuni 50 aastat, kellel oli diagnoositud tsüstiline fibroos. Ravigruppide keskmised vanused olid sarnased, jäädes vahemikku 19,5 aastat TOBI grupis kuni 24,1 aastat TPI 2x14

mg grupis. Viisteist katsealust olid vanusevahemikus 7 kuni 12 aastat, 22 katsealust olid 13 kuni 17 aastat vanad ja 53 katsealust olid 18 kuni 50 aastat vanad.

5 79 katsealust olid europiidsest rassist, viis katsealust olid latiinod, kolm katsealust mustanahalised ja kolmel katsealusel oli muu etniline päritolu. Soo- ja rassipõhine jaotus oli TPI ja TOBI ravigruppide vahel sarnane, ehkki TPI 4x14 mg ja TOBI gruppide vahel märgiti ära väike sooline ebavõrdsus (TPI: 11 naissoost, 3 meessoost katsealust; TOBI: 8 naissoost, 12 meessoost katsealust). Selle lahknevuse mõju uuringu tulemustele on ebaselge.

10 Keskmiselt olid TPI ja TOBI katsealuste pikkused ja kaalud sõeluuringul võrreldavad.

Muud põhilised tunnused

15 Registreeritud katsealustel oli dokumenteeritud laboratoorne (higi kloriid ≥ 60 mEq/l kvantitatiivse pilokarpiini iontoforeesi testi alusel (QPIT) ja/või kahe identifitseeritava mutatsiooniga genotüüp) ja kliiniline tõendusmaterjal, mis vastab kliiniliselt stabiilse tsüstilise fibroosi diagnoosile. Haigusloo leiud ja enne uuringu algust olemasolevad märgid ning sümptomid olid ravigruppide lõikes sarnased.

20 Muud kaasamis- ja väljaarvamiskriteeriumid täideti. Märkimist väärivatest juhtumitest ilmnas neljal katsealusel kerge kuni mõõdukas püsiv verikõha, mis oli enne 1. päeva annustamist olemas. Kõik katsealused vastasid kaasamiskriteeriumile, mille kohaselt sõeluuringu FEV₁ pidi olema 40% või rohkem prognoositud väärtusest soo, vanuse ja pikkuse põhjal. Prognoositava FEV₁ protsendi mediaan oli kuue ravigrupi katsealustel sarnane (58,51% TPI 2x14 mg grupist kuni 82,40% TPI 3x28 mg grupis ja 67,95% TOBI grupis). Ainult kolm
25 katsealust ei vastanud kaasamistingimusele, mille kohaselt uriini ribatesti proteiininäitaja on alla 2+; kolm katsealust ei esitanud sõeluuringul uriiniproovi.

39 katsealust 90st registreeritust olid saanud kuiva sissehingatavat pulbrit 6 kuu jooksul enne sõeluuringut, mis ravigruppide lõikes jäi vahemikku 25% kuni 60%. 67 katsealust 90st olid saanud TOBI-t (vahemikus 40% ja 100% katsealuseid
30 ravigrupi kohta), ükski katsealune ei olnud saanud muid sissehingatavaid

aminoglükosiide ja 10 katsealust 90st oli viimase 6 kuu jooksul saanud muid sissehingatavaid antibiootikume.

- 5 Kolmkümmend kuus katsealust 90st registreeritust (st. nii TPI kui TOBI katsealused) kasutasid osana oma tavapärasest CF ravist lühiajalist bronhodilataatorit 15 kuni 60 minutit enne uuringu ravi. Kahel juhul toimus bronhodilataatori manustamine rohkem kui 60 minutit enne uuringu ravimi manustamist.

Ravile allumise mõõtmine

- 10 Allumine protokoll üsiku annuse ravimi manustamise tingimustele oli vastuvõetav, kuna 86 registreerunud 90st katsealusest said uuringu ravimit (kolm katsealust lahkusid enne annustamist põhisümptomite tõttu ja üht katsealust raviti, ent ta ei saanud ravimit, kuna T-326 inhalaator ei läbistanud ravimikapsleid). Lisaks oli veel neljal katsealusel annustamisega allumatusprobleeme, mis nähtuvad tabelist 6.

- 15 Tabel 6 Katsealused, kellel esines annustamisega allumatusprobleeme
- | <u>Ravi</u> | <u>Seisund</u> | <u>Ravile allumatuse juhtumid</u> |
|-------------|----------------|--|
| 2x28 mg | Lõpetatud | Kapsel pillati maha; katsealune ei hinganud esimese kapsli sisu sisse |
| 4x28 mg | Lõpetatud | Uuringukeskus kasutas 4x28 mg kapslite manustamiseks kahe inhalaatori asemel ühte T-326 inhalaatorit. T-326 inhalaatoris leiti ebasobiva annustamise tõttu suur hulk (>45%) TPI jääki. |
| | Lõpetatud | Uuringukeskus kasutas 4x28 mg kapslite manustamiseks kahe inhalaatori asemel ühte T-326 inhalaatorit. |
| | Lõpetatud | Katsealusel paluti esimene TPI kapsel võtta ühe hingetõmbega kahe hingetõmbe asemel. |

Seerumi tobramütsiini kontsentratsioonid ja farmakokineetilised parameetrid

- Nagu nähtub jooniselt 1, näitavad tobramütsiini keskmised seerumi kontsentratsiooniaja profiilid pärast TPI ja TOBI manustamist, et ravim imendub kiirelt: $t_{\max}$ mediaan oli kõigi ravijuhtude puhul 1 tund. Ravimi hajuvus osutus väga kiireks ja selle tasemed alanesid ühefaasiliselt, keskmise terminaalse
- 20

poolestusajaga vahemikus 2,8 ja 3,5 h. Tobramütsiini farmakokineetilised parameetrid pärast TOBI manustamist vastavad varasematele uuringutele.

5 TPI annuste suurendamine viis saadud tobramütsiini koguste suurenemisele, mis ilmneb $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ ja $C_{\max}$ suurenenud väärtustest (tabel 8). Need suurenemised olid annusega pisut vähem kui proportsioonis.

10 Neljal katsealusel tekkis köha, mille tõttu annustamine katkestati. Katkestused tekkisid TPI annuste 4x14 mg, 3x28 mg ja 4x28 mg puhul. Kõigi hinnatavate köhaga katsealuste puhul olid $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ ja $C_{\max}$ väärtused samas vahemikus teiste katsealustega samas annusegrupis, kes annustamise ilma katkestamisteta läbi tegid.

Katsealuste vahel, kes said 4x14 mg käsitsi täidetavad kapslid vs 2x28 mg automaatselt täidetavad kapslid ($P>0,5$), ei täheldatud tobramütsiini saamise erinevusi, mõõdetud AUC ja $C_{\max}$ alusel. Seega oli käsitsi ja automaatselt täidetavate kapslite biosaadavus võrreldav ja need kaks gruppi konsolideeriti.

15 Üldiselt ilmnas nõrk negatiivne korrelatsioon seadmesse jäänud pulbri osakaalu ja $AUC(0,\infty)$ ($r = -0,22$, $P = 0,0771$), $AUC(0,12)$ ($r = -0,23$, $P = 0,0707$), ja $C_{\max}$ ($r = -0,22$, $P = 0,0838$) vahel. Väiksem saadavus seostus TPI suurema jäägiga seadmetes. Ühel katsealusel 4x28 mg TPI ravigrupis (katsealune 04/409) oli seadmes üle 45% pulbrijääki ja tema tobramütsiini saadavus oli ravigrupis üks
20 madalamaid.

Algväärtustes FEV_1 ja seerumi AUC ja $C_{\max}$ muutuste vahel ei olnud märkimisväärset korrelatsiooni [TPI katsealuste puhul: $AUC(0,\infty)$ ($P = 0,9838$), $AUC(0,12)$ ($P = 0,9990$), ja $C_{\max}$ ($P = 0,9110$); TOBI katsealuste puhul: $AUC(0,\infty)$ ($P = 0,5216$), $AUC(0,12)$ ($P = 0,4337$), ja $C_{\max}$ ($P = 0,3878$)].

Tabel 7 Tobramütsiini valitud farmakokineetilised parameetrid seerumis pärast TOBI (300 mg) ja TPI (28 mg, 56 mg, 84 mg ja 112 mg) manustamist

Parameeter	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4 x 28 mg
AUC(0,∞) (µg h/ml)	5,3 ± 2,6	1,7 ± 0,6	3,1 ± 0,8	2,9 ± 1,2	4,1 ± 1,5	5,1 ± 2,0
AUC(0,12) (µg h/ml)	4,8 ± 2,5	1,3 ± 0,6	2,8 ± 0,9	2,5 ± 1,2	3,5 ± 1,3	4,6 ± 2,0
C _{max} (µg/ml)	1,04 ± 0,58	0,33 ± 0,09	0,56 ± 0,23	0,50 ± 0,11	0,70 ± 0,33	1,02 ± 0,53
t _{max} ^a (h)	1(0,5-2)	1(0,5-2)	1(0,5-1)	1(0,5-2)	1(1-2)	1(0,5-2)
t _{1/2} (h)	3,0 ± 0,8	2,8 ± 1,1	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,8	3,4 ± 1,0	3,1 ± 0,4
n PK	20	11	13	13	15	12
n kokku	20	12	13	14	15	13
^a mediaan (vahemik). Välja arvatud kahe viimase rea katsealuste arv, on teised kirjed keskmine ± standardhälve.						

TOBI ja TPI võrreldava annuse analüüs

- Pärast TOBI 300 mg manustamist saadud ravimisaadavus oli väga sarnane saadavusega pärast TPI 4x28 mg kapslite manustamist (joonised 2 ja 3). Kui kõigi kohortide AUC(0,12) andmeid vaadeldi annuse funktsioonina (joonis 2), näitavad tulemused, et TPI 115 mg annus annaks tulemuseks keskmise AUC(0,12), mis on sarnane TOBI-ga. Kui arvesse võeti AUC(0,∞) (joonis 3), võib eeldada, et 112 mg annus saavutab sarnase AUC(0,∞) TOBI-ga. Nende tulemuste põhjal ilmneb, et neli kapslit 28 mg TPI (koguannus 112 mg) annaks süsteemse ravimisaadavuse, mis on TOBI-le väga lähedal.

Tobramütsiini kontsentratsioonid rögas ja farmakokineetilised parameetrid

- Pärast TPI ja TOBI manustamist saadi maksimaalsed kontsentratsioonid rögas keskmiselt 30 minutiga (joonis 4), mis seejärel vähenesid keskmise poolestusajaga 0,8 kuni 2,2 h (tabel 8).

- 5 Farmakokineetiliste parameetrite varieeruvus oli seerumiga võrreldes suurem rõgas. Lisaks rõgast saadud farmakokineetiliste parameetrite iseeneslikule varieeruvusele ei olnud osad katsealused võimelised nõudmise peale rõga väljutama (mitte rohkem kui kolm puuduva rõgaprooviga katsealust grupi kohta igal korral). See avaldab mõju ravimiga kokkupuute näitajate arvutamisele: AUC(0,∞), AUC(0,12) ja C_{max}. Selle tulemusel ei olnud võimalik annuse proportsionaalsust rõga tasemete põhjal kindlaks määrata, ehkki ilmneb kalduvus suurenenud kokkupuutele rõgas annuse suurenemisega.

10 Tabel 8 Tobramütsiini valitud farmakokineetilised parameetrid rõgas pärast TOBI (300 mg) ja TPI (28 mg, 56 mg, 84 mg ja 112 mg) manustamist

Parameeter	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4 x 28 mg
AUC(0,∞) (µg h/g)	1302 ± 1127	390 ± 139	1714 ± 1173	855 ± 469	2044 ± 1334	1740 ± 809
AUC(0,12) (µg h/g)	974 ± 1143	261 ± 168	1195 ± 1224	652 ± 421	1340 ± 1320	1307 ± 978
C _{max} (µg/g)	737 ± 1028	258 ± 194	515 ± 421	574 ± 527	1092 ± 1052	1048 ± 1080
t _{max} ^a (h)	0,5 (0,5- 2,0)	0,5 (0,5- 0,5)	0,5 (0,5- 1,0)	0,5 (0,5- 4,0)	0,5 (0,5- 2,0)	0,5 (0,5- 1,0)
t _{1/2} (h)	1,7 ± 1,6	0,9 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,3 ± 1,5	0,8 ± 0,8	2,2 ± 1,7
n PK ^b	20	11	12	13	15	11
n kokku	20	12	13	14	15	13
^a mediaan (vahemik). Välja arvatud kahe viimase rea katsealuste arv, on teised kirjed keskmine ± standardhälve.						
^b n võib erinevate parameetrite puhul olla erinev. Kirja on pandud maksimaalne arv katsealuseid igas üksikus analüüsis.						

Uuringu ravimi manustamise aeg

Ravimi manustamise aeg oli TOBI katsealustel keskmiselt 16 minutit (tabel 9). Võrdluseks oli kahe TPI kapsli manustamise aeg keskmiselt 1,7 ja 2,5 minutit vastavalt 2x14 mg ja 2x28 mg annuse puhul. TPI 4x14 mg, 3x28 mg ja 4x28 mg

annuste manustamisajad olid keskmiselt 4,2, 4,5 ja 4,9 minutit, aga nendes kohortides pakiti lahti ja kasutati vastavalt kolmanda ja neljanda kapsli annustamiseks veel teist seadet. Seega suurenes TPI manustamise aeg peamiselt kapslite arvu suurenemisega ja teiseselt annuse tugevuse suurenemisega.

5

Tabel 9 Uuringu ravimi manustamise aeg

Parameeter	TOBI 300 mg (N = 20)	TPI 2x14 mg (N = 11)	TPI 4x14 mg (N = 13)	TPI 2x28 mg (N = 14)	TPI 3x28 mg (N = 15)	TPI 4x28 mg (N = 13)
Sissehingamise aeg (min): Keskmine $\pm$ SD	15,8 $\pm$ 4,0	1,7 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,1	4,5 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,8

T-326 inhalaatori ja TPI kapsli toimivuse hindamine

Kõik TPI kapslid peale kahe manustati vastavalt ettekirjutusele (erand: 3. ja 4. kapslid ühe katsealuse puhul TPI 4x28 mg grupis). Klõbinat kuuldi teise hingetõmbe ajal 85% või rohkemas kapslis.

- 10 Seadme vigadest ei teatanud ei uuringukeskused ega Nektari analüütikute inspeksiooni tulemused. Tobramütsiini jäägi summa katsealuste inhalaatorites ja kapslites oli keskmiselt 10,5% nominaalannusest. Selle analüüsi hulka kuulub katsealune 04/409, kelle seadmes oli sobimatu annustamise tõttu üle 45% pulbrijääki, nii on tõenäoline, et tegelik pulbrijäägi hulk seadmes oli väiksem.

15 Uuringust lahkujate ja puuduvate andmetega toimimine

Uuringu jooksul lahkus kolm randomiseeritud katsealust enne uuringu ravi saamist annuse-eelsete AE-de tõttu. Veel üks randomiseeritud katsealune tegi uuringu läbi, ent hiljem ilmnes, et ta ei olnud uuringu ravimit sisse hinganud, kuna kumbagi TPI kapslit ei läbistatud. Sõeluuring ja registreerimine jätkus nende katsealuste asendamiseni; asenduskatsealustele määrati randomiseerimiskoodis järgmine saadaolev number.

20

Üks katsealune lahkus uuringust enneaegselt. Varase lahkumise kompenseerimiseks ei kasutatud analüüsides viimase edasikantud väärtuse (*last-result-carried-forward*, LRCF) strateegiat.

- 5 Kõigi arvutuste puhul loeti kvantitatsiooni alampiirist allapoole jäävaid tobramütsiini kontsentratsioone nulliks.

Aerosooli manustamise alagrupi kasutamine katsealustel

- 10 Protokoll näitas, et randomiseeritud katsealused, kes võtsid täieliku annuse uuringu ravimit, olid farmakokineetiliselt hinnatavad. Uuringu jätkudes tekitasid ootamatu annustamine ja TPI kapslite probleemid olukorra, kus farmakokineetika hindamiskriteeriumid ümber vaadati. Kokku arvati farmakokineetilistest ja võrreldava annuse analüüsides välja kuus katsealust (neli katsealust ei saanud uuringu ravi ja kaks katsealust ei saanud uuringu ravimi täit annust). Kaheksakümmend neli katsealust olid farmakokineetiliseks ja võrreldava annuse hindamiseks sobilikud.
- 15 Kõik 86 registreeritud katsealust, kellele oli manustatud sissehingatavat uuringu ravimit, kaasati uuringu ravi manustamise aja hindamisse ja tobramütsiini jäägi hindamisse kapslites ja T-326 inhalaatoritesse.

Aktiivse kontrolli uuringud eesmärgiga näidata ekvivalentsi

- 20 Uurimus ei olnud välja töötatud ning seda ei viidud läbi eesmärgiga näidata kliinilist või farmakokineetilist ekvivalentsi testitava toote ja kontrolli vahel.

Alagruppide uurimine

Normaliseeritud tobramütsiini annuse kokkupuutele seerumiga ($AUC(0,12)$, $AUC(0,\infty)$ ja C_{max}) pärast TPI manustamist tehti järgmised alagrupi analüüsid:

- 25
- alla 12 aastased katsealused vs. 12-aastased ja vanemad katsealused ($P>0,4$);
 - eelnevalt kuiva pulbrit kasutajad vs. mittekasutajad ($P>0,8$);
 - mehed ja naised ($P>0,1$);
 - kehakaal ($P>0,2$).

Ükski nendest muutujatest ei paistnud tobramütsiiniga kokkupuudet mõjutavat.

- Kokkupuude tobramütsiiniga, mõõdetuna AUC ja $C_{\max}$ TPI katsealustes ($N = 27$) 15 kuni 60 minutit pärast annustamist bronhodilataatoreid kasutades, oli pisut suurem kui katsealustel, kes neid ei kasutanud ($N = 37$). AUC(0,∞), AUC(0,12) ja $C_{\max}$ väärtused olid 19% ($P = 0,0685$), 27% ($P = 0,0240$) ja 38% ($P = 0,0038$) suuremad. Bronhodilataatori kasutamine võib suurendada tobramütsiini hulka, mis lõpuks süsteemsesse ringlusse jõuab, võimalik, et suurema kopsudesse pihustunud aine hulga tõttu.

Aerosooli manustamise kokkuvõte

- 10 Keskmsed tobramütsiini seerumi kontsentratsiooniaja profiilid pärast TPI ja TOBI manustamist näitavad, et ravim imendub kiiresti: $t_{\max}$ oli kõigi ravikordade puhul 1 tund. Ravimi hajuvus osutus väga kiireks ja selle tasemed alanesid ühefaasiliselt, keskmise terminaalse poolestusajaga vahemikus 2,8 ja 3,5 h. Tobramütsiini farmakokineetilised parameetrid pärast TOBI manustamist vastavad varasematele uuringutele.

- TPI annuste suurendamine viis saadud tobramütsiini koguste suurenemiseni, mis ilmneb AUC(0,∞), AUC(0,12) ja $C_{\max}$ suurenenud väärtustest. Need suurenemised olid annusega pisut vähem kui proportsioonis. Katsealuste vahel, kes said 4x14 mg käsitsi täidetavad kapslid vs 2x28 mg automaatselt täidetavad kapslid, ei täheldatud tobramütsiini saamise erinevusi. Seega konsolideeriti need kaks gruppi võrreldava annuse analüüsideks. Üldiselt ilmnes nõrk negatiivne korrelatsioon seadmesse jäänud pulbri osakaalu ja AUC(0,∞) ($P = 0,0707$), AUC(0,12) ($P = 0,0771$), ja $C_{\max}$ ($P = 0,0838$) vahel. Algväärtustes FEV₁ ja AUC(0,∞) ($P = 0,9838$), AUC(0,12) ($P = 0,9990$) ja $C_{\max}$ ($P = 0,9110$) muutuste vahel ei olnud märkimisväärtset korrelatsiooni.

Pärast TOBI 300 mg manustamist saadud kokkupuude ravimiga jäi kokkupuudete vahele, mis ilmnemise pärast 3x28 mg ja 4x28 mg TPI kapslite manustamist. Nende tulemuste põhjal ilmneb, et neli kapslit 28 mg TPI-d (koguannus 112 mg) saavutab TOBI-le kõige lähema süsteemse kokkupuute ravimiga.

- Alagrupi analüüsid TPI katsealustega näitasid, et vanus, eelnev kuiva pulbri kasutamine, sugu ja kehakaal ei mõjutanud kokkupuudet tobramütsiiniga TPI-s, mis näitab, et tobramütsiini farmakokineetika on nendes TPI alagruppides sarnane. Kokkupuude tobramütsiiniga TPI katsealustes, kes kasutasid
- 5 bronhodilataatoreid (N = 27) oli keskmiselt pisut suurem kui TPI katsealustel, kes bronhodilataatoreid ei saanud (N = 37).

Pärast TPI ja TOBI manustamist saadi maksimaalsed kontsentratsioonid rögas keskmiselt 30 minutiga ja poolestusaja keskmised hinnangud jäid vahemikku 0,8 kuni 2,2 tundi.

- 10 Farmakokineetiliste parameetrite varieeruvus oli rögas suurem kui seerumis.

- Ravimi manustamise aeg oli TOBI katsealustel keskmiselt ligi 16 minutit. Võrdluseks oli kahe TPI kapsli manustamise aeg keskmiselt 1,7 ja 2,5 minutit vastavalt 2x14 mg ja 2x28 mg annuste puhul; manustamisajad olid TPI 4x14 mg, 3x28 mg ja 4x28 mg puhul 4,2, 4,5 ja 4,9 minutit. Seega suurenes TPI
- 15 manustamise aeg peamiselt kapslite arvu suurenemisega ja teiseselt annuse tugevuse suurenemisega.

Kokkupuute ulatus

Kaheksakümmend kuus registreeritud 90st katsealusest said üksiku annuse uuringu ravimit, vastavalt alltoodud kokkuvõttele.

- 20
- 12 katsealust said kuni 28 mg TPI-d 2x14 mg üksikannusena
 - 13 katsealust said kuni 56 mg TPI-d 4x14 mg üksikannusena
 - 14 katsealust said kuni 56 mg TPI-d 2x28 mg üksikannusena
 - 15 katsealust said kuni 84 mg TPI-d 3x28 mg üksikannusena
 - 13 katsealust said kuni 112 mg TPI-d 4x28 mg üksikannusena
- 25
- 20 katsealust said kuni 300 mg TOBI-t 5 ml üksikannusena 60 mg/ml lahusena

Kahjulike juhtumite lühikokkuvõte

Ravi käigus ilmnenu AE-sid üksikannuse uuringu ravi manustamise järgselt või jooksul koges rohkem TPI katsealuseid (40 katsealust 66st, 60,6%) kui TOBI katsealuseid (6 20st, 30,0%). Katsealuste osakaal, kellel esines mõni AE, oli TPI

annuste lõikes sarnane (TPI 2x14 mg = 45%; 4x14 mg = 54%; 2x28 mg = 64%; 3x28 mg = 67%, 4x28 mg = 69%); valimi suurused olid selleks liiga väikesed, et kindlaks määrata, kas ilmnes kalduvus AE-de sagenemisele TPI annuse suurenemisega. Kõik ravi käigus ilmnenu AE-d olid intensiivsusest kerged või mõõdukad.

Ühel TPI 4x28 katsealusel ilmnes mõõdukas köha ja rögaeritus suurenes 2. päeval, mis ei kadunud ja katsealune vajab kaheksandal päeval pärast uuringu ravimi üksikannuse manustamist haiglaravi. Seega määrati need AE-d 8. päeval pärast seda, kui katsealune uuringu lõpetas, SAE-deks. Kumbagi SAE-d, mis tekkisid samal katsealusel, ei peetud TPI raviga seotuks. Veel ühel TPI 4x28 mg katsealusel tekkisid kerged AE-d: mõõdukas, tõenäoliselt seotud ägenenud köha, düsgeusia ja suurenenud pisaraeritus, mille tulemusel uuringu ravimi manustamine katkestati ja seejärel peatati; katsealune võttis uuringul osalemise nõusoleku tagasi ja eemaldati uuringult. Neljal katsealusel tekkis TPI sissehingamisel kerge AE köha näol, mille tulemusel annustamist muudeti, katkestati või lükati edasi (üks katsealune nii TPI 4x14 mg kui 4x28 mg puhul ja kaks katsealust 3x28 mg puhul); uurija pidas kõiki neid AE-sid TPI raviga tõenäoliselt seotuks.

Kõige levinum TPI katsealuste AE oli köha või ägenenud köha (13 katsealust 66st = 19,7%; 12 TPI katsealust 13st olid eelnevalt nimetanud köha varasema sümptomina enne uuringu ravi alustamist); düsgeusia (11 katsealust, 16,7%); farüngiit, veriköha ja rinorröa (4 katsealust, iga 6,1%); suurenenud rögaeritus, ragin kopsus, suurenenud pisaraeritus, valud ülakõhus, uimasus, peavalu NOS ja kurguärritus (3 katsealust, iga 4,5%). Köha, ägenenud köha ja düsgeusia sagesid pisut TPI annuse suurendamisega, ent andmed ei näidanud mingit ühest trendi ühegi üksiku AE ilmnemises. Võrdluseks tekkis ainult ühel TOBI katsealusel AE. TOBI katsealustel ei esinenud köha, ägenenud köha ega düsgeusiat. Samas sai enamik TOBI-ga annustatud katsealuseid (17 20st, 85%) seda ravimit osana tavalisest ravist.

Uurijate arvates oli enamik köha ja ägenenud köha, kõik düsgeusia ja enamik veriköha ning kurguärrituse juhtumeid võib-olla või tõenäoliselt seotud TPI raviga. Võrdluseks peeti üksikuid rindkere pigistustunde, herpes simplex, eosinofiilide

arvu suurenemise, kuivustunde kurgus, farüngiidi, suurenenud rögaerituse ja suurenenud röga viskoossuse juhtumeid seotuks TOBI raviga.

Ravi käigus ilmnenud kahjulikud juhtumid: kõik põhjused

5 Neljakümnel TPI katsealusel 66st ja kuuel TOBI katsealusel 20st ilmnes ravi jooksul või järgselt ravi käigus ilmnenud AE. Katsealuste osakaal, kellel esines tahes milline AE, oli TPI annusetasemete lõikes sarnane. Kõik ravi käigus ilmnenud AE-d olid intensiivsusest kerged või mõõdukad.

10 Kõige levinum TPI katsealuste AE oli köha või ägenenud köha (13 katsealust 66st = 19,7%); düsgeusia (11 katsealust, 16,7%); farüngiit, veriköha ja rinorröa (4 katsealust, iga 6,1%); suurenenud rögaeritus, ragin kopsus, suurenenud pisaraeritus, valud ülakõhus, uimasus, peavalu NOS ja kurguärritus (3 katsealust, iga 4,5%).

Ainult ühel TOBI katsealusel esines AE. TOBI katsealustel ei esinenud köha, ägenenud köha ega düsgeusiat.

15 Ravi käigus esinenud kahjulikud juhtumid, mida peeti raviga seotuks

20 Kahekümne neljal TPI katsealusel 66st (36,4%) ja 2 TOBI katsealusel 20st (10%) esines AE-sid, mida uurijad pidasid raviga võib-olla või tõenäoliselt seotuks (tabel 12). Uurijate arvates oli enamik köha ja ägenenud köha juhtumeid (10 TPI katsealust 66st = 15,2%) ja kõik düsgeusia juhtumid (16,7%) võib-olla või tõenäoliselt TPI raviga seotud (tabel 11). Samuti peeti veriköha ja kurguärritust (kumbki 4,5%) ning suurenenud pisaraeritust (3,0%) seotuks TPI raviga. Võrdluseks peeti üksikuid rindkere pigistustunde, herpes simplex, eosinofiilide arvu suurenemise, kuivustunde kurgus, farüngiidi, suurenenud rögaerituse ja suurenenud röga viskoossuse juhtumeid seotuks TOBI raviga.

25 Muud rasked kahjulikud juhtumid

Ühel TPI 4x28 mg katsealusel tekkisid 2. päeval SAE-d (mõõdukas köha ja suurenenud rögaeritus), mis kaheksandal päeval viis pärast üksikannuse uuringu ravi CF kopsuhaiguse ägenemise tõttu haiglaravini. Kumbagi SAE-d, mis tekkisid samal katsealusel, ei peetud TPI raviga seotuks.

Katsealuste lahkumine uuringust raviga seotud kahjulike juhtumite tõttu

Ühel TPI 4x28 mg katsealusel tekkis ägenenud mõõdukas köha, düsgeusia ja suurenenud pisaraeritus, mille tulemusel uuringu ravimi manustamine katkestati ja peatati, katsealune lahkus uuringust. Uurija pidas kõiki neid AE-sid TPI raviga tõenäoliselt seotuks.

Annuse muutmine raviga seotud kahjulike juhtumite tõttu

Neljal katsealusel esines köha, mille tulemusel annustamist muudeti, katkestati või edasi lükati (üks katsealune nii TPI 4x14 mg kui 4x28 mg grupis ja kaks katsealust 3x28 mg grupis). Uurija pidas kõiki neid AE-sid TPI raviga tõenäoliselt seotuks.

10 Tabel 10 Annuse muutmine kahjulike juhtumite tõttu

<u>Ravi</u> (sugu/vanus) ^b	AE ^a uuringu- päev	Kahjulik juhtum ^a	Annuse muutmine ^a	SAE ^a	Katse- alune lahkus	Ravimiga seotud ^a
<u>TPI 4x14 mg</u> (F/11)	1	Ägenenud köha	Muudetud	Ei	Ei	Tõenäoline
<u>TPI 3x28 mg</u> (F/13)	1	Köha	Muudetud	Ei	Ei	Tõenäoline
(F/25)	1	Köha	Muudetud	Ei	Ei	Tõenäoline
<u>TPI 4x28 mg</u> (F/22)	1	Ägenenud köha, kurgu ärritus	Muudetud	Ei	Ei	Tõenäoline

Surmajuhtumite, muude raskete kahjulike juhtumite ja muude märkimisväärsede kahjulike juhtumite analüüs ja arutus

Käesolevas uuringus surmajuhtumitest ei teatatud. Ainsad SAE-d olid mõõdukas köha ja suurenenud rögaeritus, mis tekkisid ühel katsealusel 2. päeval, mis viis 8. päeval haiglaravini, kui katsealune oli uuringu lõpetanud; neid juhtumeid ei peetud uuringu raviga seotuks. Viiel TPI katsealusel esines mõõdukas köha või ägenenud köha minutite jooksul pärast TPI sissehingamist, mis viis ühe katsealuse (kellel oli ka düsgeusia ja suurenenud pisaraeritus) lahkumiseni uuringust ja kahe katsealuse annustamise katkestamiseni. Kõik katsealused teatasid

- hingamisteedega seotud algsümptomitest ja nende katsealuste puhul, kelle köha oli AE, kirjeldasid kõik peale ühe seda samuti algsümptomina. Need AE-d lahenesid 5 kuni 35 minuti jooksul olematu või minimaalse sekkumisega. Neli viimast katsealust alustasid uuesti annustamist ja lõpetasid selle minutite jooksul
- 5 pärast esialgset peatamist. Need AE-d olid tõenäoliselt seotud bronhide üldise ärrituvusega, mis tsüstilise fibroosiga tihti kaasneb, ehkki uurija arvates olid kõik juhtumid uuringu ravimi manustamisega tõenäoliselt seotud. Seega olid käesolevas uuringus iga annusetaseme TPI ja TOBI 300 mg/5 ml hästi talutavad.

Hematoloogia

- 10 TOBI ja TPI ravigruppides ei ilmnenud mingeid märkimisväärsed keskmisi muutusi hematoloogiatestide algväärtuste ja järelvisiidi vahel. Ühegi hematoloogiatesti puhul ei olnud keskmises muutuses algväärtusest TOBI ja TPI gruppide vahel erilisi erinevusi ega kalduvusi suurenevale keskmisele muutusele TPI annuse suurendamisega.
- 15 Normiülestest või -aluste hematoloogiatestide puhul ei ilmnenud TOBI ja TPI ravigruppides mingeid märkimisväärsed keskmisi muutusi algväärtuste ja järelvisiidi vahel. TOBI ja TPI gruppide vahel ei olnud erilisi erinevusi ega kalduvusi hematoloogiatestide võõrväärtuste suurenevale sagedusele TPI annuse suurendamisega.
- 20 Ühel TOBI katsealusel ilmnas järelvisiidil kliiniliselt tähtis eosinofiilide arv, mis pandi kirja AE-na.

Seerumi keemiline koostis

- TOBI ja TPI ravigruppides ei ilmnenud mingeid märkimisväärsed keskmisi muutusi seerumi keemiliste testide algväärtuste ja järelvisiidi vahel. Ühegi keemiatesti
- 25 puhul ei esinenud TOBI ja TPI gruppide vahel erilisi erinevusi ega kalduvusi keemiatestide võõrväärtuste suurenevale sagedusele TPI annuse suurendamisega.

Ühel katsealusel ilmnas järelvisiidil kliiniliselt tähtis glükoositase; see tulemus seostati CF-iga seotud diabeediga, seda ei pandud kirja AE-na ja seda ei seostatud TPI raviga.

Uriini valgusisalduse ribatest

- 5 Kvanitatiivseid muutusi algväärtuste ja järelvisiidi tulemuste vahel ei arvatud, kuna uriini valgusisalduse ribatest on kvalitatiivne test. TOBI ja TPI ravigruppides ei ilmnenu mingeid märkimisväärseid suurenemisi uriini valgusisalduse ribatesti positiivne 2+ või rohkem sageduses algväärtuste ja järelvisiidi vahel.

Üksik positiivne 3+ tulemus leiti katsealusel, kes sai TPI 4x28 mg annuse.

10 Individuaalsed ebaregulaarsused hematoloogiatestides

Ühe erandiga ei leitud uuringus mingeid kliiniliselt tähtsaid hematoloogilisi andmeid. TOBI katsealusel 12/405 oli kliiniliselt tähtis järelvisiidi eosinofiilide tulemus 9,0% (normvahemik 0 kuni 6%), mis pandi kirja AE-na ja uurija arvates võis see olla TOBI raviga seotud

- 15 '. Katsealuse algne eosinofiilide arv oli normi ülapiiril (5,9%), ent katsealusel oli eosinofiilide arv suurenenud 8 päeva enne algväärtuste tulemusi. Eosinofiilide lõpliku tulemusväärtuse 9,0% kliiniline tähtsus ei ole kindel.

Seerumi keemiatest

- 20 Ühe erandiga ei saadud uuringu jooksul mingeid kliiniliselt tähtsaid seerumi keemiatesti tulemusi. Ühel katsealusel (TPI 3x28 mg) oli järeluuringul kliiniliselt märkimisväärne glükoositase; see tulemus loeti seotuks CF-iga seotud diabeediga.

Uriini valgusisalduse ribatest

- 25 Ühe erandiga ei saadud uuringu jooksul mingeid kliiniliselt tähtsaid uriini valgusisalduse ribatesti tulemusi. Ühel katsealusel (TPI 4x28 mg) oli positiivne 3+ tulemus 6. päeva järelvisiidil; katsealusel oli sõeluuringul ja plaanivälisel kordustestil annustamispäeval olnud positiivne 1+ tulemus. Uuringu koordinaatori

arvates ühtis 3+ uriini valgusisaldus SAE-dega (köha ja suurenenud rögaeritus) teisel päeval, mille tulemusel viidi katsealune haiglasse.

Bronhospasm ja äge kopsude töö vähenemine

Üksik asümptomaatilise bronhospasmi juhtum (20,9% vähenemine FEV₁ prognoositavas osakaalus 30 minuti jooksul pärast seda, kui katsealune oli sisse hinganud üksiku annuse TPI 2x28 mg) (Tabel 11) ilmnes spiromeetriaprotseduuri ajal, mida ei viidud läbi vastavalt Ameerika Rindkerearstide Ühingu (ATS) spetsifikatsioonidele. Kui protseduur oleks läbi viidud vastavalt spetsifikatsioonidele, oleks FEV₁ vähenemine võinud olla väiksem (11%). Samuti ilmnes sarnane asümptomaatiline FEV₁ prognoositud osakaalu vähenemine ühel TOBI katsealusel (19,1% vähenemine).

Ühel TOBI katsealusel ja kuuel TPI katsealusel ilmnes FEV₁ prognoositud osakaalu vähenemine üle 10%, ent alla 20% (tabel 11). Kolmel kuuest TPI katsealusest (katsealune 02/507 TPI 3x28 annusel ja katsealused 01/415 ja 08/406 TPI 4x28 mg annusel) esines köha või ägenenud köha minutite jooksul pärast annustamist.

Tabel 11 Kopsude töö ägeda vähenemisega katsealused

Ravi	Annuse- eelne prognoositud FEV ₁ %	30 minutit pärast annust prognoositud FEV ₁ %	Protsendi muutus prognoositud FEV ₁ %	Seostatud AE-d (eriti köha, hingeldamine või düspnoe) enne/pärast spiromeetria?
TPI 4x14 mg	52,3	44,3	-15,3 ^a	Ei
TPI 2x28 mg	69,9	55,3	-20,9 ^b	Ei
TPI 3x28 mg	54,3	47,6	-12,3 ^a	Ei
	87,4	77,1	-11,8 ^a	Köha spiromeetria ajal

TPI 4x28 mg	73,3	64,0	-12,7 ^a	Ägenenud köha, suurenenud pisaraeritus spiromeetria ajal
	77,2	67,8	-12,1 ^a	Ei
	67,8	60,0	-11,4 ^a	Ägenenud köha, uimasus lõppenud umb. 30 min enne spiromeetriat
TOBI 300 mg	39,3	34,1	-13,2 ^a	Ei
	104,3	84,3	-19,1 ^a	Ei
^a Prognoositud FEV1 % vähenemine on 10% või üle selle, kuid alla 20%				
^b Prognoositud FEV1 % vähenemine on 20% või üle selle.				

Kvantitatiivsed muutused kopsude töös

- Keskmsed muutused prognoositud FEV₁ osakaalus, prognoositud FVC osakaalus ja prognoositud FEF₂₅₋₇₅ osakaalus olid TOBI ja kõigil TPI gruppidel sõeluuringust annuse-eelse ajani 1. päeval ja annuse-eelsest 1. päevast 8. päeva järelvisiidini suhteliselt stabiilsed. TOBI ja TPI gruppide vahel ei olnud ilmseid erinevusi ning
- 5 TPI gruppide lõikes ei olnud ilmseid annusest tulenevaid erinevusi FEV₁, FVC või FEF₂₅₋₇₅ prognoositud osakaalu keskmistes muutustes enne kuni 30 minutit pärast annustamist.

Elulised näitajad

- 10 TPI ja TOBI gruppide vahel ei olnud suuri ega püsivaid erinevusi eluliste näitajate ega nende muutuste puhul läbivalt kogu uuringu vältel.

Samaaegselt võetavad ravimid

- 15 Kolmkümmend kaheksa katsealust 90st võtsid pärast annustamist samaaegseid ravimeid ja raviviise. Samaaegsete ravimite ja ravide võtmissageduste või liikide vahel ei ilmnenud mingeid erinevusi.

Ohutusalsed järeldused

Ravi käigus tekkinud AE-d esinesid suuremal arvul TPI katsealustel (60,6%) kui TOBI katsealustel (30,0%) ravi jooksul või selle järgselt. AE-ga katsealuste osakaal oli sarnane TPI annuste lõikes (45% kuni 69%); valimi suurus oli liiga väike ütlema, kas ilmes kalduvus tahes millise AE esinemise sagenemisele TPI annuse suurenemisega. Kõik ravi käigus ilmnenu AE-d olid raskuselt kerged või mõõdukad.

Ühel TPI 4x28 katsealusel tekkis kaks SAE-d (mõõdukas köha ja suurenenud rögaeritus, mis näitasid CF kopsuhaiguse ägenemist), mis viis kaheksandal päeval pärast üksikannuse manustamist haiglasseviimiseni; kumbagi SAE-d ei peetud TPI raviga seotuks. Veel ühel TPI 4x28 mg katsealusel ilmes mõõdukas, tõenäoliselt seotud ägenenud köha, düsgeusia ja suurenenud pisaraeritus, mille tõttu uuringu ravimi manustamine katkestati ja peatati; katsealune võttis seejärel tagasi loa osaleda ja lahkus uuringust. Neljal katsealusel esines TPI sissehingamisel köha, mille tõttu annustamist muudeti, katkestati või lükati edasi (üks katsealune nii TPI 4x14 mg kui 4x28 mg puhul ja kaks katsealust 3x28 mg puhul); uurija pidas kõiki AE-sid uuringu raviga tõenäoliselt seotuks. Siiski peatati annustamine kõigi nelja juhtumi puhul ainult lühikeseks ajaks ja katsealused jätkasid annustamisega ning lõpetasid selle ilma probleemideta. Kõik uuringu katsealused nimetasid hingamisteedega seotud põhisümptomeid, kusjuures ~90% igas kohordis nimetas köha. Lisaks on kerge köha äramärkimine kuiva pulbri esmakordsel sissehingamisel oodatav, eriti juhul, kui hingamisteede ärritus on juba olemas.

Suurimal arvul TPI katsealustest tekkis AE-na köha või ägenenud köha (13 katsealust 66st = 19,7%); düsgeusia (11 katsealust, 16,7%), farüngiit, veriköha ja rinorröa (4 katsealust, iga 6,1%); suurenenud rögaeritus, ragin kopsus, suurenenud pisaraeritus, valud ülakõhus, uimasus, peavalu NOS ja kurguärritus (3 katsealust, iga 4,5%). Köha, ägenenud köha ja düsgeusia juhtumid sagesid pisut TPI annuse suurendamisega. Ainult ühel TOBI katsealusel ilmes AE. TOBI katsealustel ei esinenud köha, ägenenud köha ega düsgeusiat, ent 85% TOBI saanutest olid kroonilised TOBI kasutajad.

Uurijate arvates oli enamik köha ja ägenenud köha, kõik düsgeusia ja enamik veriköha ning kurguärrituse juhtumeid võib-olla või tõenäoliselt seotud TPI raviga. Võrdluseks peeti üksikuid rindkere pigistustunde, herpes simplex, eosinofiilide arvu suurenemise, kuivustunde kurgus, farüngiidi, suurenenud rögaerituse ja

5 suurenenud röga viskoossuse juhtumeid seotuks TOBI raviga.

Kirja pandi üksik asümptomaatilise bronhospasmi juhtum (20,9% FEV₁ vähenemine), mis sarnanes asümptomaatilisele 19,1% vähenemisele TOBI katsealusel.

Uuringus ei ilmnunud märkimisväärseid muutusi algväärtustest kliinilistes

10 laboratoorsetes tulemustes, suurenenud muutusi TPI annuse suurendamisega, suurenenud normiüleste või –aluste tulemuste sagenemist ega ilmseid TPI vs TOBI erinevusi. Ühel TOBI katsealusel pandi AE-na kirja suurenenud eosinofiilide arv.

Arutus ja üldised kokkuvõtted

15 TPI üksikannuse manustamine annab tulemuseks tobramütsiini efektiivsema manustamise kui TOBI[®] sissehingatav tobramütsiinilahus, samal ajal sarnaseid tobramütsiini farmakokineetilisi omadusi säilitades. Süsteemne kokkupuude pärast TOBI[®] sissehingatava tobramütsiinilahuse manustamist oli väga sarnane sellega, mille saavutas 4x28 mg TPI kapslite manustamine ekvivalentse annuse

20 kalkulatsiooniga 115 mg TPI-d. Seetõttu peaks neli kapslit 28 mg TPI-ga (kokku 112 mg) andma süsteemse kokkupuute, mis on võrreldav 300 mg TOBI[®] sissehingatava tobramütsiinilahusega.

Uuringus ilmnesid minimaalsed annustamise katkestused (ainult ühel juhul ei olnud ajutine) köha tõttu ning need ei paistnud üksikannuse tobramütsiini

25 farmakokineetikat seerumis pärast TPI annustamist mõjutavat.

Umbkaudu 20% katsealuseid nimetas TPI-ga kaasnenud köha, enamikul juhtudest kerget, mis aeg-ajalt põhjustas lühikesi annustamise katkestusi ja üldiselt möödus kiiresti. Köha on kõigi sissehingatava kuiva pulbri raviviiside puhul oodatav AE ja see oli enamikul katsealustest algsümptomina olemas. Kuigi AE-de esinemine oli

30 TPI-ga ravitavate katsealuste puhul suurem kui TOBI-ga ravitavate katsealuste

puhul, sai valdav enamik katsealuseid enamikes kohortides kroonilist tsüklilist TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse ravi.

Ühel juhul unustas noor katsealune võtta oma tavalist ravimit (pikaajaline bronhodilataator) ja tal tekkis pärast annustamist mõõdukas köha, mille tagajärjel ta uuringust lahkus. Selle reaktsiooni põhjuseks on tõenäoliselt tavalise bronhokaitse puudumine.

CF-iga katsealused talusid uuringu jooksul üksikute TPI annuste manustamist koguannustes 28 mg kuni 112 mg hästi. Sada kaksteist milligrammi TPI pulbrit annab süsteemse kokkupuute tobramütsiiniga, mis sarnaneb TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse omaga.

Käesolev uuring näitas, et leiutise meetoditel sissehingamine lihtsa inhalaatorseadmega on palju kiirem ja efektiivsem, kui standardannus pihustatavat TOBI® sissehingatavat tobramütsiinilahust. Kõrvalmõjud ägenenud köha ja kurguärrituse näol pärast TPI sissehingamist ei ole üllatavad, arvestades igas annuses sisalduva pulbri hulka. Siiski olid mõjud enamikul juhtudest kerged ja katsealused väljendasid oma poolehoidu TPI annustamise kiirusele ja kergusele. Kaebuste puudumine köha ja kehva maitse kohta TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse grupilt võib olla seotud faktiga, et 85% nendest katsealustest olid enne uuringut TOBI® sissehingatavat tobramütsiinilahust regulaarselt võtnud. Need katsealused võisid olla tobramütsiini vedelaerosooli mõjudega harjunud.

Seega oli tobramütsiini kuiva pulbri üksikannuse manustamise tulemuseks tobramütsiini efektiivsem saamine kui TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse puhul, samal ajal tobramütsiini farmakokineetilisi omadusi säilitades. Pärast TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahuse manustamist saadud süsteemne kokkupuude oli väga sarnane sellega, mis ilmnas pärast 4x28 mg TPI kapslite manustamist ekvivalentse annuse kalkulatsiooniga 115 mg TPI. Seega peaks neli kapslit 28 mg TPI-d (kokku 112 mg) andma süsteemse kokkupuute ravimiga, mis on võrreldav 300 mg TOBI® sissehingatava tobramütsiinilahusega.

Patendinõudlus

1. Kuiva pulbri aerosoolkoostis, mis **sisaldab** 100 kuni 130 mg tobramütsiini annuse kohta kasutamiseks endobronhiaalse nakkuse ravis tsüstilise fibroosi patsiendil, kus koostis manustatakse patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi ja
5 koostise ühte annust manustatakse üks kuni kolm korda päevas esmase raviperioodiga 20 kuni 36 päeva.
2. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** esimesele raviperioodile järgneb teine ravivaba periood, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi aminoglükosiidi antibiootikumi ei
10 manustata.
3. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** üks kuiva pulbri aerosoolkoostise annus sisaldab 100 kuni 120 mg tobramütsiini.
4. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 3, **mis**
15 **erineb selle poolest, et** üks kuiva pulbri aerosoolkoostise annus sisaldab 110 kuni 115 mg tobramütsiini.
5. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** üks kuiva pulbri aerosoolkoostise annus on jaotatud kaheks kuni kuueks ühikuannuseks, eelistatavalt kolmeks kuni viieks
20 ühikuannuseks ja kõige eelistatumalt neljaks ühikuannuseks.
6. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, **mis erineb selle poolest, et** teine ravivaba periood on vahemikus 20 kuni 36 päeva, eelistatavalt vahemikus 26 kuni 30 päeva.
7. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2 või 6,
25 **mis erineb selle poolest, et** esimene raviperiood on vahemikus 26 kuni 30 päeva, eelistatavalt 28 päeva.

8. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, **mis erineb selle poolest, et** ravirežiimi, mis koosneb esimesest raviperioodist ja teisest ravivabast perioodist, korratakse mitu korda.
- 5 9. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** kuiva pulbri aerosoolkoostis sisaldab osakesi, millest vähemalt 50%-l on aerodünaamiline diameeter vahemikus 1 µm kuni 5 µm.
10. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** pulber valmistatakse pihustuskuivatamise teel.
- 10 11. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** pulber sisaldab 30% kaalu alusel kuni 80% kaalu alusel tobramütsiini.
12. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** pulber sisaldab 40% kaalu alusel kuni 70% kaalu alusel tobramütsiini.
- 15 13. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** pulber valmistatakse emulsioonist, mis sisaldab tobramütsiini, 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliini, kaltsiumkloriidi ja perfluoroktüülbromiidi.
- 20 14. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 13, **mis erineb selle poolest, et** pulber sisaldab fosfolipiidipõhiseid poorse struktuuriga ümmargusi osakesi, mis hõlmavad tobramütsiini, 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliini ja kaltsiumkloriidi.
- 25 15. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile, **mis erineb selle poolest, et** tsüstilise fibroosiga patsiendil on *Pseudomonas aeruginosa* endobronhiaalne nakkus.
16. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele eelnevale nõudluspunktile, **mis erineb selle poolest, et** kuiva pulbri aerosoolkoostis valmistatakse patsiendile kuiva pulbri inhalaatoriga manustamiseks.

17. Kuiva pulbri aerosoolkoostis kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 1, **mis erineb selle poolest, et** kuiva pulbri aerosoolkoostis pakitakse kuiva pulbri inhalaatoris kas üksikusse konteinerisse või mitmesse konteinerisse ja aerosoolipulber viiakse konteinerist inhalaatori abil tsüstilise fibroosiga patsiendi kopsudesse.

18. Tobramütsiin kasutamiseks tsüstilise fibroosiga patsiendi *Pseudomonas aeruginosa* endobronhiaalse nakkuse ravis, **mis erineb selle poolest, et** tobramütsiin on kuiva pulbri aerosoolkoostise kujul, mis sisaldab 110 kuni 115 mg tobramütsiini annuse kohta, koostis on formuleeritud patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi manustamiseks ja ühte koostise annust manustatakse kaks korda päevas esimese raviperioodiga 28 päeva, millele järgneb teine ravivaba periood 26 kuni 30 päeva, mil patsiendi endobronhiaalsesse süsteemi tobramütsiini antibiootikumi ei manustata, ja seejärel korraldatakse esimest ja teist raviperioodi.

19. Tobramütsiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 18, **mis erineb selle poolest, et** üks kuiva pulbri aerosoolkoostise annus, mis sisaldab 110 kuni 115 mg tobramütsiini, jaotatakse kolmeks kuni viieks ühikuannuseks, eelistatavalt neljaks ühikuannuseks.

20. Tobramütsiin kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 19, **mis erineb selle poolest, et** esimest ja teist raviperioodi korraldatakse mitu korda.

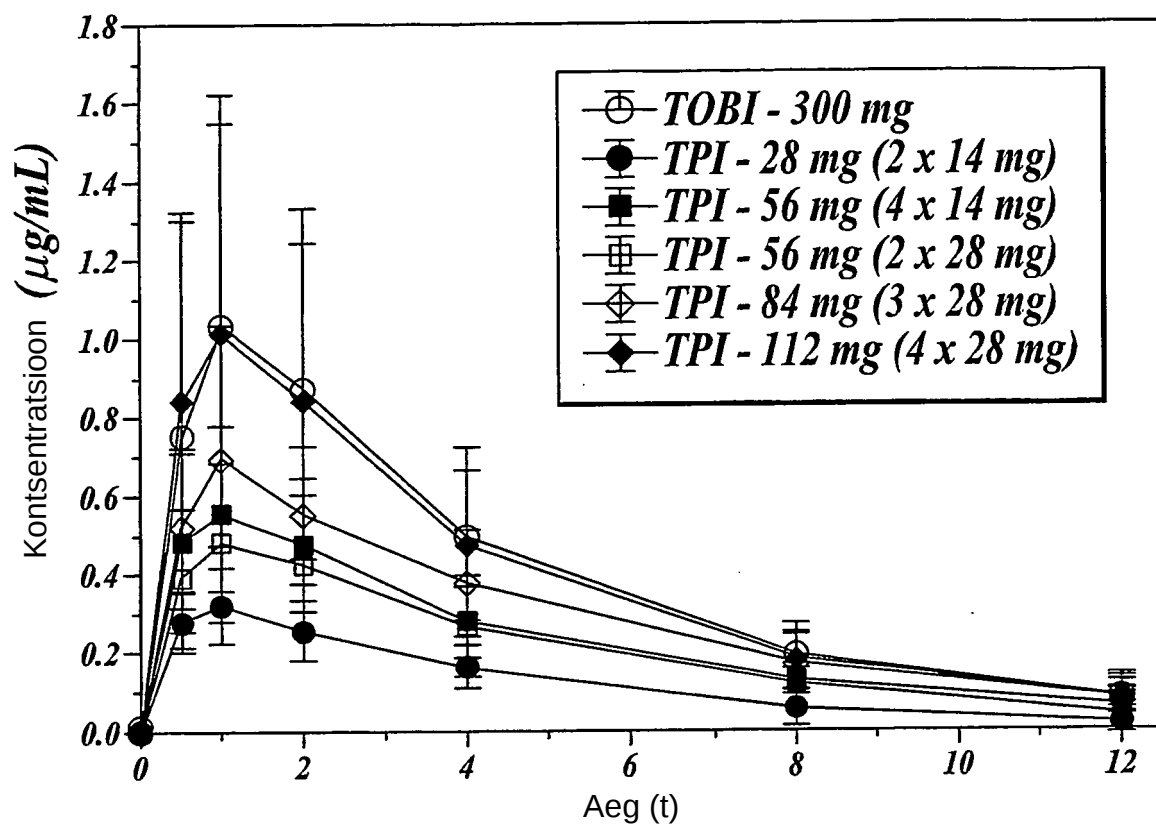


FIG 1

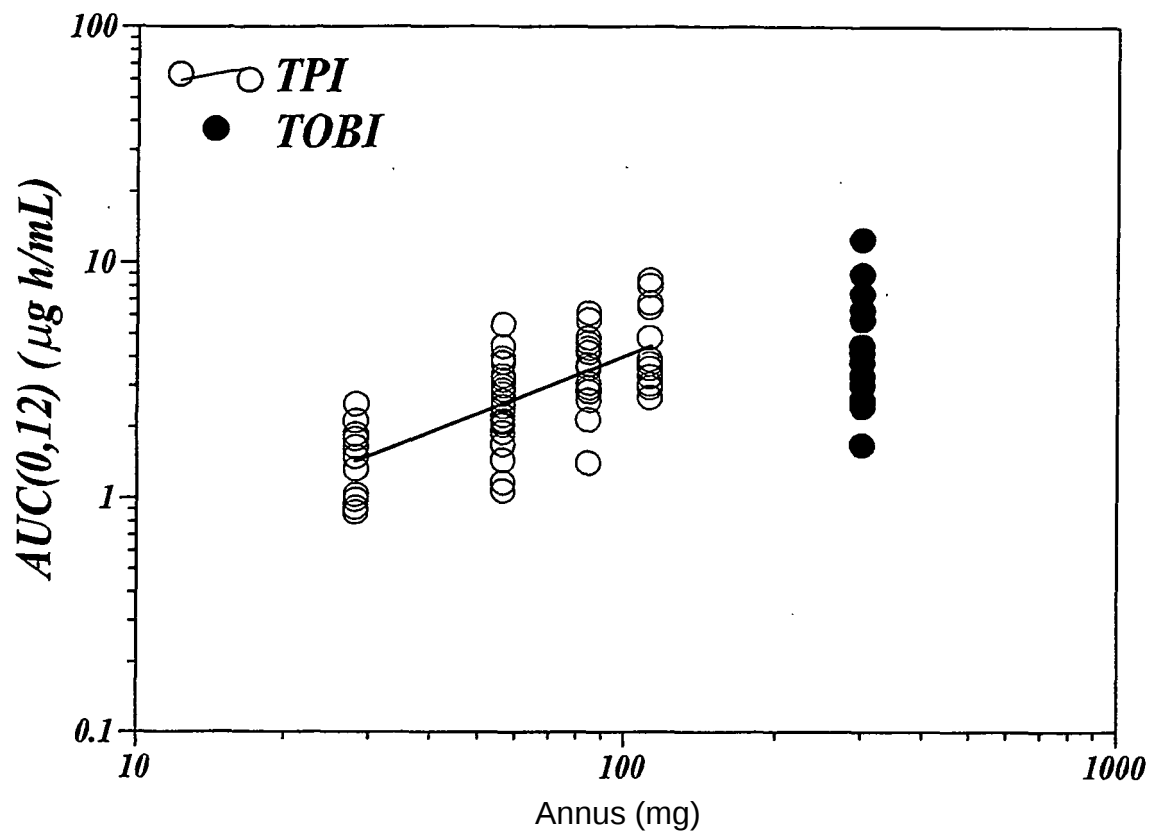
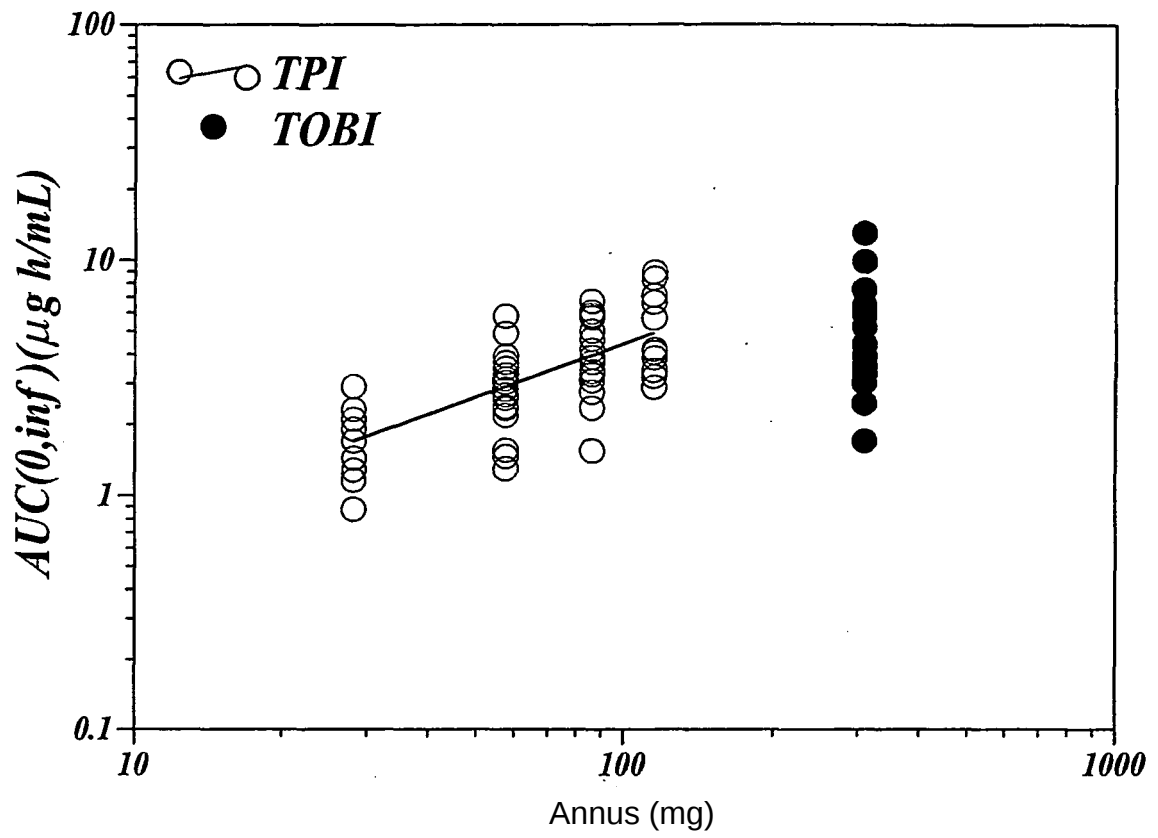


FIG 2



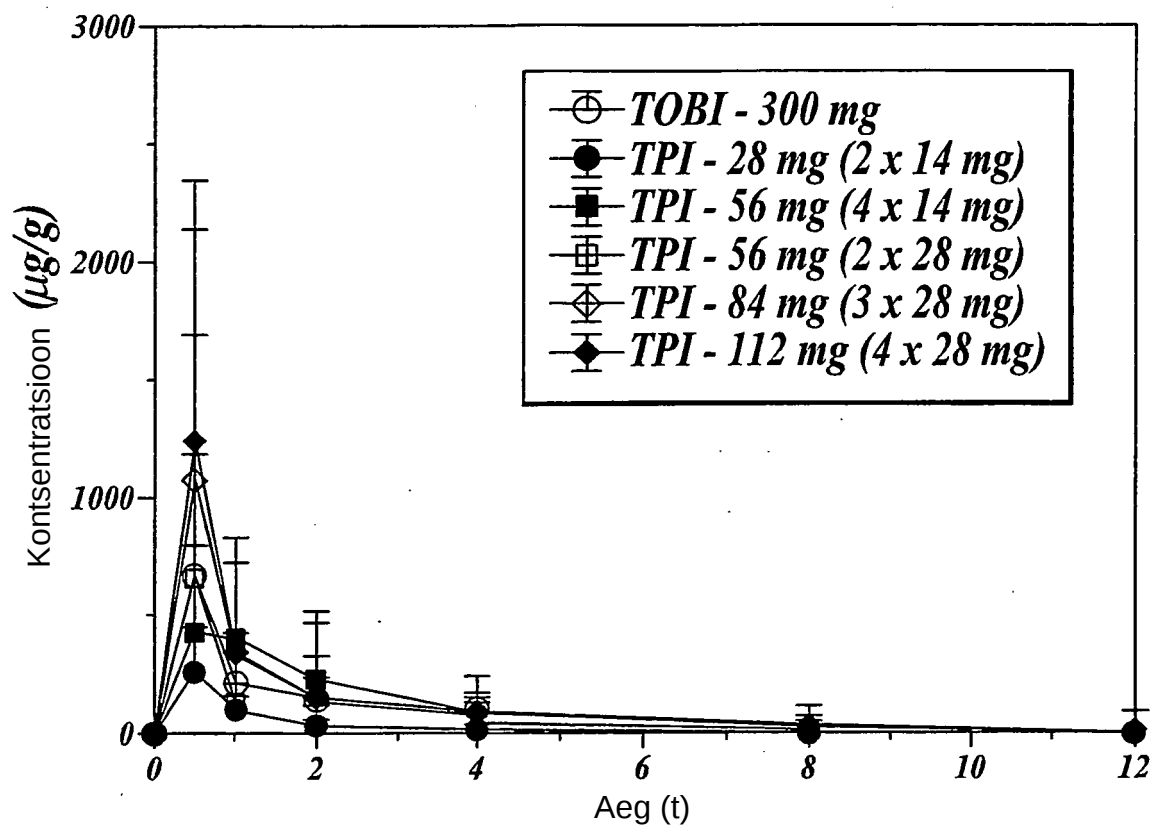


FIG 4